

**EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK
OVER DE WERKING VAN ADONIS
VERNALIS OP HET HART**

J. EERELMAN

Groningen

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK OVER DE
WERKING VAN ADONIS VERNALIS
OP HET HART

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK OVER DE WERKING VAN ADONIS VERNALIS OP HET HART

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GE-
NEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT
TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS Mr. Dr. H. W. C.
BORDEWIJK, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VER-
DEDIGEN OP ZATERDAG 2 DECEMBER
1933, DES NAMIDDAGS OM 2 UUR, DOOR

JAN EERELMAN
GEBOREN TE STADSKANAAL

DRUKKERIJ FIRMA J. EERELMAN, STADSKANAAL

AAN MIJN OUDERS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0032

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid, U, Hoogleraren en Oud-Hoogleraren, Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten der Groninger Universiteit, te danken voor Uw onderwijs.

In de eerste plaats geldt mijn dank U, Hooggeleerde DE BOER, Hooggeachte Promotor. Het is een groot voorrecht, onder Uw ervaren leiding te mogen experimenteren op het interessante en moeilijke gebied der arhythmische hartwerkzaamheid, daar gij ten allen tijde bereid zijt, Uw leerlingen te steunen met Uw rijke kennis en ervaring en daar Uw persoonlijk voorbeeld steeds weer een aansporing is. Gij wist in de twee jaren, dat ik in Uw laboratorium werkzaam mocht zijn, in het nauwe contact van den dagelijkschen omgang een ongedwongen, vriendschappelijke sfeer te scheppen en gij hebt steeds getoond een vaderlijk vriend te zijn, wiens vormende invloed zich uitstreckte ver buiten het wetenschappelijk werk. Wees ervan overtuigd, dat ik alles wat gij in deze jaren voor mij zijt geweest op hoogen prijs stel en dat ik U zeer dankbaar ben.

Hooggeleerde BUYTENDIJK. Toen ik het voorrecht had Uw assistent te zijn en onder Uw geestdriftige leiding met vele interessante problemen mocht kennis maken, hebt gij mijn belangstelling voor experimenteel physiologisch werk sterk aangewakkerd. Ik blijf U daarvoor zeer dankbaar.

Onder Uw leiding, Hooggeleerde WOERDEMAN, mocht ik voor het eerst kennis maken met wetenschappelijke werkwijzen. Aan de even leerzame als prettige dagen, in Uw laboratorium doorgebracht, bewaar ik steeds een mooie herinnering.

U, Zeergeleerde BRINKMAN, zeg ik dank voor Uw hulp bij mijn experimenten.

Met gevoelens van oprechte erkentelijkheid gedenk ik wijlen Dr. BEEKMAN, directeur der R.H.B.S. te Groningen, aan wiens groote belangstelling ik veel te danken heb.

De fa. HOFFMANN— LA ROCHE en haar vertegenwoordiger den Zeergeleerden Heer RIMATHÉE ben ik zeer erkentelijk voor hun medewerking.

Ten slotte dank ik de heeren J. KEIZER en E. G. JANSSEN voor de hulpvaardigheid, waarmede zij mij bij mijn proeven terzijde stonden.

A. LITERATUUROVERZICHT.

1. Pharmacologie en Therapie.

Adonis vernalis, een kruidachtig gewas, behoorende tot de familie der Ranunculaceëen, is evenals de andere in Europa voorkomende planten van het genus *Adonis* (*A. aestivalis*, *A. flammoea*, *A. Pyrenaïca*, e.a.) een gewas van het oude continent. Zij groeit bij voorkeur op hooge, kalkhoudende gronden, bijvoorbeeld in Bohemen, Thüringen, de Elzas en Midden-Rusland, maar eveneens in de lage landstreken van Siberië. Ook in ons land komt ze voor, doch uitsluitend als sierplant.

Het genus *Adonis* dankt zijn naam aan een mythologische gebeurtenis, waarover we bij DODONAEUS (44) het volgende vinden: „Bion van Smyrna, den ouden Griekschcn Poet, in het graf dicht van *Adonis*, verhaelt, dat de bloeme eerst gesproten is uit de traenen die *Venus* op d' aerde storte, doen sij denselven iongelinck *Adonis* beweeude.” OVIDIUS wijdt in het tiende boek der *Metamorphosen* eenige verzen aan deze mythe.

In de wetenschappelijke literatuur wordt de plant voor het eerst genoemd in 1544, door HIERONYMUS TRAGUS (142), die een botanische beschrijving gaf. TRAGUS dacht aanvankelijk, dat zijn plant identiek was met de *Helleborus* van HIPPOCRATES, later evenwel herriep hij deze meening, zoodat we reeds bij MATHIOLUS (102) de door TRAGUS gevonden plant zien beschreven als „pseudo-helleborus”.

De eerste mededeeling omtrent de geneeskrachtige werking van *Adonis vernalis* is van DODONAEUS, die in 1618 schreef: „Den smaeck ende den reuck van desen cruyde bewijsen clærlyck genoegh, dattet warm ende droog is van naturen ende daerom de Camille, sonderlinge de Stinckende, gelijk” — en verder: „Het saet van de Bruynnetkens (waartoe DODONAEUS *Adonis vernalis* rekent te behooren) die int lant van Sassen Duyvelsoog geheeten worden, is seer crachtich om den steen te doen rijzen en uyt te jagen”.

De wortels van *Adonis vernalis*, die in het Nederlandsch ook wel valsche of Boheemsche nies- of christwortels heeten, worden reeds langen tijd in de geneeskunde gebruikt. In de oudere literatuur vinden we herhaaldelijk vermeld, dat ze met *radix hellebori nigri* werden vermengd of inplaats van deze werden toegepast, vgl. BUXBAUM (32) en DALE (43).

FRANK (52) schreef in 1766: „*Adonis vernalis* bezit de eigenschap in zekere mate te verwarmen en te drogen. Een zweetbad, uit de plant bereid, geeft sterk zweeten en drijft kwade koude vochtigheid uit”.

GLEDITSCH (58) schreef in 1777, dat de wortels van *Adonis vernalis* in het grootste gedeelte van Duitschland met succes werden gebruikt inplaats van *radix hellebori nigri*, ja zelfs in veel

apotheken de helleboruswortels hadden verdrongen. Hetzelfde was volgens SWEDIAUER (140) in Frankrijk het geval. Ook PFAFF (120), LOSEKE (96) en RICHTER (126) vermeldten, dat Adonis vernalis de plaats van helleborus innam en bovendien merkte RICHTER op, dat Adonis gemakkelijk diarrhee geeft.

In het begin der 19e eeuw raakte Adonis vernalis in onbruik: de schrijvers noemden de plant slechts terloops, zoo bijvoorbeeld GEIGER (55) in 1840: „De wortel werd vroeger gebruikt zooals de wortel van helleborus niger en bezit dezelfde of gelijksoortige eigenschappen als deze”. Nog onvollediger is de opgave van OESTERLEN (115) in 1861, die Adonis vernalis samen noemde met eenige andere planten, die „scherpe stoffen en aetherische oliën bevatten en niet werden gebruikt”.

Niet alleen in de officiële medische wetenschap, ook in de volksgeneeskunde kende men reeds lang de geneeskrachtige werking van Adonis vernalis. In de reisbeschrijvingen van PALLAS (118) van de jaren 1770 en '71 vinden wij vermeld, dat de plant in Siberië onder den naam Starodoubka werd gebruikt als abortivum. SIEGMUND (137) noemde Adonis vernalis in zijn werk over Duitsche volksgeneesmiddelen. In 1858 noemde KREBEL (79) Adonis vernalis een Russisch volksmiddel, dat als purgans werd gebruikt en dat een middel heette te zijn tegen darmkoliek, tegen krampen, hysterie en hypochondrie. Volgens GUIRLET (59) wreef het volk van Aveyron de plant fijn tusschen twee steenen en appliceerde het moes als blaartrekkend middel op de huid. Interessant is de mededeeling van BUBNOFF (31) in 1883: „Bij ons in Zuid-Rusland wordt Adonis vernalis door het volk vrij veel gebruikt, omdat ze den naam heeft een goed middel te zijn tegen waterzucht”. Over de wijze, waarop dit Russische volksmiddel werd bereid en toegepast, vinden we gegevens bij NOSS (113); ze mogen hier in het kort worden vermeld:

Men nam drie wortels van de plant op een pint (= 600 cc) water en dampte in tot op $\frac{1}{5}$ van het volume. Van dit decoct gebruikte men gedurende 10 dagen 5 maal daags één kopje. Voor de volgende 10 dagen maakte men een soortgelijk decoct van 4 wortels op een pint water; het gebruik was hetzelfde. In de daaropvolgende 10 dagen nam men van het eerste decoct 2 maal daags één kopje. Tijdens deze kuur gebruikte de patiënt geen visch of vet vleesch. Bij te overvloedige urine-uitscheiding moest de kuur voor één dag worden onderbroken.

Klinisch interesse voor Adonis vernalis bestond er tot aan 1879 niet. Het is de verdienste van BUBNOFF, den assistent van BOTKIN in St. Petersburg, de plant weer te hebben ontdekt voor de officiële geneeskunde. In 1879 publiceerde BUBNOFF (29 en 30) twee voorloopige mededeelingen over de therapeutische en pharmacologische werking van Adonis vernalis. In 1880 verscheen zijn proefschrift over hetzelfde onderwerp, terwijl in 1883 een omvangrijk overzicht van zijn experimenten verscheen in het Deutsche Archiv für Klinische Medizin (31). Deze interessante onderzoeken trokken zoowel van klinische als van pharmacologische zijde groote belangstelling, ze gaven den stoot tot veel experimenteel werk over Adonis vernalis en rechtvaardigen hier een uitgebreider beschouwing.

BUBNOFF behandelde een groot aantal lijdens aan decompensatio cordis met een infuus van Adonis vernalis 4—8/180, waarvan hij in de meeste gevallen elke 2 uur een eetlepel gaf. Aan eenige in extenso beschreven ziektegeschiedenissen zien we zijn volgende conclusies geïllustreerd:

1. „De puntstoot wordt na gebruik van Adonis vernalis veel krachtiger.
2. De afmetingen van het hart worden kleiner.
3. De harttonen en -geruischen, vooral het systolische geruisch aan de aorta bij stenosis aortae, worden duidelijker.
4. Het hartrhythme wordt veel regelmatig en meestal langzamer; wij zeggen „meestal”, omdat bij uitzondering na het teruggaan van de decompensatie het slagtempo niet daalde.
5. Dientengevolge wordt ook de pols in de meeste gevallen minder snel, ze wordt voller en krachtiger.
6. Het dagquantum urine wordt aanzienlijk grooter, stijgt vaak in den loop van 24 uur van 300—400 cc tot 2000—3000 cc. De kleur van de urine wordt lichter, praecipitaten verdwijnen, het S.G. daalt, de absolute hoeveelheid chloriden en ureum neemt toe, eiwit en cilinders verdwijnen, tenzij een zelfstandig nierlijden aanwezig is.
7. Het lichaamsgewicht daalt.
8. Oedemen gaan terug of verdwijnen.
9. Andere gevolgtostanden van de decompensatie verdwijnen; de lever wordt kleiner, de cyanose neemt af, de dyspnoe verdwijnt, de ademhaling wordt langzamer en dieper, symptomen van longstuwung verdwijnen.
10. Reeds na de eerste dagen van de adonis-therapie gevoelen de patiënten zich veel beter.”

Ook bij chronische nieraandoeningen, zelfs wanneer de oedemen enorme afmetingen hadden bereikt, had adonis deze uitwerking, echter alleen in gevallen, waarbij de functie van het hart slecht was en de bloeddruk laag. Bij hartafwijkingen tengevolge van M. Basedow, zag BUBNOFF van adonis nooit een duidelijk succes.

Hoewel BUBNOFF in zijn dierexperimenten geen verschil vond tusschen de werking van adonis en digitalis, was hij overtuigd, dat de klinische indicaties van beide medicamenten niet dezelfde zijn; zoo zag hij, dat bij sommige patiënten digitalis geen succes gaf en adonis wel, eveneens zag hij lijdens, bij wie het tegengestelde het geval was. Cumulatieve werking zag hij van adonis nooit, hoewel sommige patiënten het infuus ononderbroken gedurende twee maanden gebruikten. Lastige nevenwerkingen als misselijkheid, braken en diarrhee, kwamen tijdens de adonis-therapie vaker voor dan bij digitalis. BUBNOFF veronderstelde, dat in die gevallen adonis een zeer sterke centrale vaguswerking had.

De beschrijving, die BUBNOFF gaf van het vergiftigingsbeeld van het kikkerhart is vaak moeilijk te interpreteren. Hij onderscheidde hier 3 stadia:

- 1e stadium: „de contracties worden krachtiger, hetgeen is te zien aan de bleke kleur van de gecontraheerde kamer. Er ontstaan locale, aneurysma-achtige uitstulpingen van de ventrikel in diastole, veroorzaakt door locale, gedurende de diastole blijvende contracties.”

2e stadium: „er ontstaat een zekere peristaltiek, het lijkt, alsof de ventrikeldelen, die het bloed uit de boezems hebben ontvangen, er zich zoo snel mogelijk van willen ontdoen, daarna echter zelf in contractie blijven.”

„De boezems en sinus zetten uit. De kamercontracties verminderen in aantal, de energie van elke contractie neemt toe”, (gehalveerd kamerrhythme of langzamer normaal rythme? — Eerelman), „bij uitzondering gaat aan deze verlangzaming van het slagtempo een periode van sneller hartactie vooraf” (spontane overgang van het normale rythme naar het gehalveerde kamerrhythme? — E.). „De aneurysma-achtige uitstulpingen worden duidelijker. Soms blijft de kamer gedurende eenige boezemsystolen in sterke systole, boezems en sinus venosus zijn gedilateerd. Vaak bestaat afwisselende werkzaamheid van den linker en rechter boezem.”

5e stadium: „het hart neemt zijn karakteristieken vorm aan: de kamer staat stil in systole en is vaak zeer bleek gekleurd; de boezems en sinus venosus zijn sterk verwijd, ze pulseeren nog een tijdlang door en dan staan alle hartafdeelingen stil.”

Onder de door BUBNOFF beschreven modificaties van bovenstaand vergiftigingsbeeld lijken mij de volgende twee van belang:

- a. „na een zeer kleine giftdosis is het verloop aanvankelijk hetzelfde, het hart neemt echter niet den karakteristieken vorm aan, maar de contracties worden hoe langer hoe zeldzamer, zoodat lange pauzen optreden, waarbij kamer en boezems sterk met bloed zijn gevuld” (groepen van LUCIANI? — E.).
- b. „soms gaat het hart, dat reeds den karakteristieken vorm heeft aangenomen, weer regelmatig contraheeren en keert gedurende vrij langen tijd terug tot het normale rythme”.

Vervolgens trachtte BUBNOFF de veranderingen, die in de hartwerkzaamheid van den kikker optraden, te analyseeren. Hij nam waar, dat doorsnijding van de sympatico-vagi of totale verwoesting van hersenen en ruggemerg, geen invloed had op het vergiftigingsbeeld, dat dit dus onafhankelijk was van centrale zenuwinvloeden. Om uit te maken, of de wijzigingen in de hartfunctie van myogenen of neurogenen oorsprong zijn, is volgens BUBNOFF de waarneming, dat na atropine-injectie het vergiftigingsbeeld hetzelfde blijft, niet beslissend. Een oplossing van dit vraagstuk geeft hij niet. Het langzame slagtempo in het begin der intoxicatie verklaart hij door een prikkelende werking aan te nemen van Adonis vernalis op de in het hart gelegen remzenuwen, die, zooals hij aantoonde, tijdens de vergiftiging een verlaagde drempelwaarde voor inductieprikkelers hebben. De krachtige systolen, de „peristaltiek”, de „aneurysma-achtige uitstulpingen” en de systolische kamerstilstand moeten volgens BUBNOFF worden verklaard uit een directe werking van adonis op de hartspier. De veranderingen, die daarbij in het myocard optreden, zoo gaat hij verder, bestaan waarschijnlijk uit een verhoogde contractiliteit en misschien parallel daaraan een verhoogde elasticiteit. Aan het geïsoleerde kikkerhart toonde deze onderzoeker nog aan, dat door kleine doses adonis de arbeid per systole en de arbeid in een bepaald tijdsinterval wordt verhoogd. Aan de zwemvliezen van vergiftigde kikkers zag hij vasoconstrictie in de arteriolae.

Bij zoogdieren laat zich, volgens BUBNOFF, het vergiftigingsbeeld schematisch in 3 stadia verdeelen:

in het eerste stadium daalt de polsfrequentie en stijgt de bloeddruk, in het tweede stadium is de polsfrequentie verhoogd en bereikt de bloeddruk nog hogere waarden dan in het eerste stadium,

in het derde stadium is de polsslag iets vertraagd en onregelmatig, de bloeddruk daalt tot onder den norm. Eensklaps blijft de pols weg en het proefdier sterft. Het hart staat stil in diastole.

De polsverlangzaming bij zoogdieren is, zooals BUBNOFF aantoonde, een gevolg van centrale vaguswerking. Een analyse van de arhythmie geeft BUBNOFF hier niet. Ook bij warmbloedige dieren zag hij vasoconstrictie na injectie van adonis.

De slotconclusie van BUBNOFF is als volgt: *Adonis vernalis* behoort ongetwijfeld tot de hartgiften en staat het dichtst bij digitaline.

De experimenten van dezen onderzoeker heb ik opzettelijk in extenso gerefereerd, in de eerste plaats, omdat ze aanleiding gaven tot verdere pharmacologische en klinische onderzoeken van *Adonis vernalis* en ten tweede, omdat later verschillende auteurs dezelfde waarnemingen beschreven.

Zoo vermeldde bijvoorbeeld in 1882 CERVELLO (34) weinig nieuwe feiten, bij zijn onderzoek met het door hem in het laboratorium van SCHMIEDEBERG uit *Adonis vernalis* geïsoleerde glucoside adonidine (zie ook pag. 18). Hij zag, dat na adonidine-injectie in den dij-lymphesak van den kikker de hartcontracties krachtiger werden, dat de frequentie daalde en onregelmatigheden in het rythme optraden. Als karakteristieke verschijnselen noemde CERVELLO: „peristaltische bewegingen” van het hart en kamerstilstand in systole. De kleinste dosis adonidine, die bij *Rana esculenta* en bij *Rana temporaria* systolischen stilstand van de kamer gaf, bedroeg 0.15 mg. Adonidine werkt, volgens CERVELLO, krachtiger op het kikkerhart dan digitoxine; in tegenstelling met de digitalis-glucosiden mist het een cumulatieve werking. Bij zoogdieren zag CERVELLO na injectie van adonidine den bloeddruk stijgen.

CERVELLO verwachtte, dat het door hem bereide glucoside of de geheele plant *Adonis vernalis* in de kliniek op ruime schaal zou worden toegepast in alle gevallen, waarbij digitalis wordt gegeven.

De waarnemingen, die VAN LINDEN VAN DEN HEUVELL (91) in 1885 in zijn proefschrift neerlegde, bevestigen in groote trekken de experimenten van BUBNOFF en CERVELLO. VAN LINDEN zag bij lijders aan *decompensatio cordis* na een infuus of decoct van flores *Adonis vernalis* een regelmatigere en krachtigere hartactie, een verhoogde diurese en een verdwijnen van stuwingsverschijnselen. In strijd met BUBNOFF's meening is de opvatting van VAN LINDEN, dat adonidine bij zoogdieren niet werkt via de n. vagus, maar direct op de hartspier. Het door VAN LINDEN gebruikte adonidine (Merck) was veel minder toxisch dan het glucoside van CERVELLO: de kleinste dosis, die bij den kikker systolischen kamerstilstand gaf bedroeg 0.6 mg.

BECHER (7) zag in 1884 bij zes ernstige gevallen van hartinsufficiëntie geen verbetering na adonis-gebruik; digitalis en coffeïne

gaven hier evenmin succes. De verwachtingen, die men van de therapeutische werking van *Adonis vernalis* had, waren volgens BECHER te optimistisch.

In hetzelfde jaar bespraken in de Verein für innere Medizin te Berlijn ALTMANN, LEYDEN, MICHAELIS, LUBLINSKI en LENHARTZ (2) hun klinische resultaten met *adonis*. ALTMANN, die een groot aantal patiënten met myocarditis, decompensatio cordis, vethart en chronische nephritis had behandeld met een infuus of decoet 6—8/150, was tot de overtuiging gekomen, dat *Adonis vernalis* een ongevaarlijk en zeer aanbevelenswaardig „Digitalisersatz” was. Hij vatte zijn oordeel als volgt samen: „*Adonis vernalis* is een hartreguleerend middel in den zin van digitalis, ze verhoogt de kracht van het hart, verlangzaamt het slagtempo en verhoogt den arteriëelen bloeddruk; ze geeft snel een aanzienlijke diuresis, haar indicaties zijn dezelfde als van digitalis, ze werkt sneller dan digitalis en heeft geen cumulatieve werking, ze geeft vaak resultaten als digitalis onwerkzaam is”. ALTMANN verwachtte niet, dat digitalis volkomen door *adonis* zou worden verdrongen, maar was van oordeel, dat *adonis* was geïndiceerd in alle gevallen, waar digitalis niet wordt verdragen, onwerkzaam is of gevaarlijk kan zijn. Ook MICHAELIS zag goede resultaten van de *adonis*-therapie, evenals LENHARTZ. LUBLINSKI preece het diuretisch effect van *adonis* bij hartinsufficiëntie, maar constateerde, evenals LENHARTZ, weinig verbetering van snelle en onregelmatige hartactie. Volgens LEYDEN's ervaring werkt *adonis* minder krachtig en niet zoo zeker als digitalis. Als voordeelen van *adonis* boven digitalis noemde hij:

- 1e. het ontbreken van cumulatieve werking;
- 2e. een minder slechten invloed op het digestie-apparaat;
- 3e. men kan *adonis* geven bij langzamen pols met zwakke hartactie.

LEYDEN stelde *adonis* niet op één lijn met digitalis, maar hij achtte het medicament een grooten aanwinst voor de kliniek en als „Digitalisersatz” beter dan helleboreïne, convallaria en scilla.

In 1884 bevestigde LESAGE (86) de waarnemingen van BUBNOFF en CERVELLO.

Een uitvoerige botanische studie over *Adonis vernalis* vinden we in het proefschrift van MORDAGNE (107) van 1885. Evenals CERVELLO isoleerde MORDAGNE een glucoside adonidine (zie ook pag. 18), dat echter minder toxisch was dan het product van CERVELLO; van MORDAGNE's glucoside was 0.5 mg. noodig om het kikkerhart in systole te doen stilstaan. De resultaten van het kleine aantal experimenten van MORDAGNE zijn in hoofdzaak dezelfde als die van CERVELLO's proeven, alleen zag MORDAGNE na adonidine-injectie de systolen van het kikkerhart lager worden, terwijl BUBNOFF juist krachtiger hartactie beschreef. Verder bleek mij bij het uitmeten van MORDAGNE's curven, dat de door hem beschreven frequentievermindering werd veroorzaakt door halveering van het kamerrhythme.

DURAND (45) schreef in zijn proefschrift van 1885, dat in de kliniek adonidine snel en even krachtig werkt als digitalis en niet de onaangename nevenwerking van digitalis heeft.

In hetzelfde jaar vermeldde HUCHARD (70), dat adonidine en

andere adonis-praeparaten verhooging geven van den arteriëelen bloeddruk, maar in middelmatige dosis geen vasoconstrictie bewerkstelligen en hij ontkende hun diuretische werking.

In 1886 schreef DURAND (46) nogmaals over de klinische toepassing van adonidine; hij zag na dit praeparaat regelmatig en krachtiger hartactie, langzamer polsslag, verhoogde urinesecretie, stijgen van den bloeddruk en nooit cumulatieve werking.

In Engeland werd adonidine in de kliniek toegepast door WILSON (146) in 1886.

HARE (61) zag in hetzelfde jaar, dat na adonidine de energie der hartcontracties bij den kikker toenam.

In 1888 paste OLIVER (116) adonidine toe bij aorta- en bij mitraalinsufficiëntie. „Adonidine has, in every case that I have given it, relieved all unpleasant symptoms.” „I am inclined to think that adonidine has little diuretic action. It is a cardiac tonic.”

In het proefschrift van GUIRLET (59) van hetzelfde jaar verscheen een studie over de physiologische en therapeutische werking van Adonis vernalis. GUIRLET herhaalde ten deele de experimenten van BUBNOFF en kwam tot dezelfde resultaten, hij zag alleen geen vasoconstrictie in de zwemvliezen van kikkers, die met adonis-praeparaten waren vergiftigd.

In 1894 prees BECHTEREW (8) een combinatie van bromiden en Adonis vernalis aan als geneesmiddel bij de behandeling van epilepsie.

STERN (159) schreef in 1900, dat adonidine, hoewel het in het algemeen dezelfde therapeutische werking heeft als digitalis, dit laatste medicament in veel opzichten overtreft, bijvoorbeeld bij vette degeneratie van de hartspeer en bij pericarditis. Goede resultaten van adonidine zag hij ook bij de behandeling van angina pectoris en nicotine-intoxicatie.

Volgens LIEBREICH's (88) publicatie van 1902, staat adonis pharmacologisch dichter bij scilla dan bij digitalis.

In het proefschrift van CIBOT (59) van 1904 vinden we weinig eigen waarnemingen. Merkwaardig is zijn opmerking, dat adonidine tien maal zoo krachtig werkt als digitoxine.

MUTTERER (110) schreef in 1904, dat adonis in veel gevallen met succes digitalis kan vervangen.

In zijn proefschrift van 1907 raadde BIAU (9) aan, adonis toe te passen, wanneer digitalis onwerkzaam is of slecht wordt verdragen.

In zijn Lehrbuch der Pharmakotherapie van 1908 schreef KOBERT (78), dat adonidine beter wordt verdragen en langer achtereen kan worden gegeven dan digitaline, digitoxine en strophantine. Een groot voordeel van adonidine boven digitoxine en strophantine ligt volgens KOBERT hierin, dat het de coronairvaten niet vernauwt maar verwijdt, zoodat de voeding van het hart beter wordt.

HENNETON (65) noemde in zijn dissertatie van 1909 Adonis vernalis een cardiotonicum van den eersten rang met een uitgesproken diuretische werking. Hij prees haar successen bij hart-insufficiëntie, myocarditis, nephritis en infectieziekten, maar zag bij arhythmie weinig resultaat.

In hetzelfde jaar kwamen HENRIJEAN en HONORÉ (66) bij hun pharmacologische experimenten met adonidine (Merck) tot dezelfde resultaten als BUBNOFF had beschreven. Zij nemen bij zoogdieren naast een centrale vaguswerking ook een directe werking aan van adonidine op het myocard. Vasoconstrictie na adonis-praeparaten is, volgens hun inzicht, steeds een uiting van voortgeschreden vergiftiging; in therapeutische dosis is de invloed op het vaatstelsel gelijk nul. De urinesecretie van het gezonde proefdier nam na adonidine-injectie niet toe.

Zoo zien we dus, dat er in het laatst van de 19e en in het begin der 20e eeuw groote belangstelling bestond voor de pharmacologische en de therapeutische werking van Adonis vernalis en dat de door verschillende klinici beschreven resultaten in het algemeen ten gunste van dit medicament pleiten. Maar ook minder goede en zelfs zeer ongunstige ervaringen bleven niet uit. De scherpste veroordeeling van de therapeutische werking van Adonis vernalis is van ROCH (127), die in 1911 een artikel publiceerde getiteld: „De l'inefficacité de la teinture de l'Adonis vernalis comme toni-cardiaque”; het onderwerp van zijn mededeeling op het congres te Londen (128) in 1913 was: „De la nullité des effets thérapeutiques de l'Adonis vernalis et du Convallaria maialis.” De groote verwachtingen, die bijvoorbeeld VAN LINDEN, CERVELLO, ALTMANN, LEYDEN, DURAND, STERN en HENNETON van de therapeutische werking van Adonis vernalis hadden, waren nog geenszins verwezenlijkt.

Inmiddels waren in 1911 door FÜCKELMANN (54) groote vorderingen gemaakt in de chemische kennis der werkzame bestanddeelen van Adonis vernalis. FÜCKELMANN isoleerde twee glucosiden: adonidinezuur en neutraal-adonidine (zie ook pag. 19), die beide op het hart werkten in den zin van digitalis. De karakteristieke veranderingen, die ze bij het kikkerhart gaven, waren: langzamer slagtempo, arhythmie, „peristaltiek” (FÜCKELMANN spreekt zelfs van „antiperistaltiek”) en kamerstilstand in systole, m.a.w. de reeds door BUBNOFF beschreven verschijnselen.

De klinische ervaringen van LEMOINE (85) in 1912 waren ten gunste van adonis; vooral bij decompensatio cordis en nierinsufficiëntie zag LEMOINE goede resultaten.

BIGNON (10) noemde in 1920 Adonis vernalis een der beste cardiotonica.

CITRON (40) onderzocht in 1921 de veranderingen, die door adonigeen ontstaan in het electrocardiogram van den kikker en vergeleek ze met de na digipuratum optredende veranderingen. Zijn eindconclusies zijn de volgende: „De karakteristieke werking van digipuratum bestaat hierin, dat het aantal boezemsystolen per minuut kleiner wordt, terwijl de prikkelgeleiding van boezems naar kamer onveranderd blijft. Adonigeen laat het aantal boezemsystolen per minuut geheel onbeïnvloed, daarentegen wordt de prikkelgeleiding van boezems naar kamer duidelijk langzamer, de afstand a—I (= P—R— interval, —E) in het electrocardiogram wordt van minuut tot minuut langer. Adonigeen werkt dus vóór alles op den bundel van HIS”. (Dit laatste is niet juist; immers het kikkerhart heeft geen bundel van HIS, de prikkelgeleiding geschiedt hier langs den geheelen atrio-ventriculair-trechter. —E).

Aan het geïsoleerde kikkerhart zag CITRON, dat digipuratum zeer moeilijk, adonigeen gemakkelijk met Ringer was uit te waschen. De werking van adonigeen trad bijna onmiddellijk op, die van digipuratum pas na een bepaalde latentie. Verder waren in de mechanische curven geen verschillen te vinden.

Volgens CITRON is het niet juist, de verschillende glucosiden van de digitalisgroep pharmacologisch aan elkaar gelijk te stellen.

De pharmacologische experimenten van SCHMIDT (154) in 1920 bevestigden, dat *Adonis vernalis* een digitalis-achtige werking heeft.

KREHL (80) merkte op, dat de verschillende stoffen der digitalisgroep geen „Ersatz“-middelen van digitalis mogen worden genoemd, maar praeparaten zijn met een aparte werking, waarvan de indicaties nog moeten worden vastgesteld. Van *Adonis vernalis* zag KREHL af en toe goede resultaten, vooral wanneer Russische patiënten versche praeparaten hadden meegebracht. „Maar“, zoo schreef hij, „ik beheersch de dosis, die men moet gebruiken, om een voldoende werking te krijgen, niet voldoende, om het middel met zekerheid te kunnen aanbevelen.“

MÜLLER—CUNTZ (108) zag in 1922 een zeer gunstige werking van subcutane adonigeen-injecties bij hartafwijkingen tengevolge van nierdegeneratie. Hij schreef, dat de werking van adonigeen snel inzet en dat ze herinnert aan het resultaat van een intraveneuze strophantine-injectie. Tolerantie na langdurig gebruik van het medicament zag hij niet. Volgens MÜLLER—CUNTZ is adonigeen een middel, dat een hiaat vult tusschen digitalis en strophantus.

ARNOLDI (5) verkreeg in 1922 goede resultaten van adonigeengebruik per os in combinatie met intra-musculaire kamferinjecties bij de behandeling van longtuberculose. Merkwaardig is zijn opmerking: „Es fehlt die Vagusreizung, soweit man aus den bisherigen klinischen und experimentellen Untersuchungen einen Schluss ziehen kann“.

In hetzelfde jaar beschreef VAN NOORDEN (112) goede resultaten van adonigeengebruik per os bij hartpatiënten, maar hij merkte op, dat toediening per clysma tot nerveuze storingen kan leiden. Interessant is het begin van zijn artikel, dat ik hier citeer: „Als Mittel ist *Adonis* alt, da es seit Jahrhunderten gegen Wassersucht, Stauungen im Unterleib etc. als Volksmittel angewendet worden ist. In neuester Zeit kommen alte Volksmittel, in denen ja manchmal zweifellos Aberglaube, in vielen Fällen aber uralte Erfahrung steckt, wieder zu Ehren. *Herba Adonidis* ist in Deutschland obsolet; es findet sich nicht in der deutschen Pharmacopöe und wird in unseren Lehrbüchern der Pharmakologie bzw. Pharmakotherapie nicht genannt oder nur obenhin erwähnt. Anders ist es in östlichen Ländern, speziell in Russland, wo *Adonis* von jeher offizinell war und tatsächlich einer der meistgebrauchten Herzmittel darstellt, das wegen seiner milden Wirkung von Publikum wie Aerzten in sehr vielen Fällen der *Digitalis* vorgezogen wird. Ich erinnere mich aus meiner fluktuierenden Praxis mit stark östlichem Einschlag in Bad Homburg mancher Kranken aus Russland, Polen usw., namentlich älterer Leute mit zeitweiliger Herzdekompensation, die auf *Adonis* schworen, es artzlos verwendeten und *Digitalis*präparate ablehnten.“

BRETIN (27) gaf in 1922 in zijn proefschrift een botanische beschrijving van de planten, die in den handel voorkomen als vervalschingen van *Adonis vernalis*. Bij zijn pharmacologische experimenten zag BRETIN, dat na adonis het slagtempo van het kikkerhart eerst langzamer werd en daarna sneller, per slot stond de kamer stil in systole, terwijl de boezems gedilateerd waren en overvuld met donkerrood, slecht geoxygeneerd bloed. Bij konijnen zag hij, dat na intra-veneuze injectie van tinctura adonis de bloeddruk gedurende korten tijd steeg, daarna snel daalde tot normale waarden; dan trad een nieuwe en thans blijvende bloeddrukverhoging op, terwijl de hartactie onregelmatig werd. Tegen het einde gingen groote schommelingen in den bloeddruk aan den dood van het proefdier vooraf. Het hart stond stil in diastole. Het beste adonis-praeparaat voor klinisch gebruik is volgens BRETIN het infuus.

MAYET (101) raadde in 1922 adonis aan bij hart-nierlijden, kleggebreken, arhythmie, zwaarlijvigheid en infectieziekten en noemde als contra-indicaties hypertensie en arteriosclerose.

PEL (119) schreef in 1923: „De vroeger veel gebruikte *Adonis vernalis* moet als een zwak digitalispraeparaat worden beschouwd. Zij vertoont zoowel een diuretische als een cardiotonische werking; als adjuvans met andere genesmiddelen is het een bruikbaar praeparaat, doch volgens onze ervaring toch ontbeerlijk.”

De pharmacologische proeven van BOYER (26) in 1925 brachten geen nieuwe feiten.

VAQUEZ (144) onderscheidde in 1925 twee groote groepen van hartmiddelen:

1. „les grands médicaments cardiaques”: *Digitalis*, *Strophantus*, ouabaïne en chinidine.
2. „les petits médicaments cardiaques”: *Genista scoparia*, *Convallaria majalis*, *apocynum*, *Adonis vernalis*, *Coronilla*, *Scilla*, coffeïne, theobromine en kwikverbindingen.

Van *Adonis vernalis* zag hij middelmatige resultaten: „on peut le prescrire sans crainte d'accidents, mais sans trop compter sur ses effets”. Zijn artikel eindigt met de opmerking: „Qui sait, d'ailleurs, si parmi ces petits médicaments cardiaques, aujourd'hui caput mortuum de la thérapeutique, il ne se révélera pas demain, grâce aux méthodes chimiques, expérimentales et biologiques dont nous disposons, un remède nouveau, d'activité insoupçonnée, égale ou supérieure à ceux que nous possédons?”

In de *Nederlandsche Pharmacopee* van 1926 vinden we een korte botanische beschrijving van het „voorjaarsadoniskruid”. Van herba *Adonidis vernalis* vermeldt de *Pharmacopee* slechts het volgende: „Nagenoeg reukeloos; smaak bitter. Grootste gift per keer 500 mg. Grootste gift per etmaal 1,5 g.”. Als sterkte van het infuus geeft ze op 0,5/100; als graad van fijnheid A_3 .

AUBARÈDE (4) noemde in 1926 *Adonis vernalis* een goed diureticum maar een zwak cardiotonicum.

In hetzelfde jaar beschreven HARVIER en SCHEDROVITZKY (62) goede diuretische resultaten van intra-veneuze adonidine-injecties bij hartpatiënten.

LASALLE (84) schreef in 1927, dat adonidine den bloeddruk doet stijgen en het slagtempo verlangzaamt, in deze dosis geen

diuretische werking heeft en geen vasoconstrictie geeft. Als andere cardiotonica geen effect hadden, werkte adonidine vaak nog gunstig; bij oedemen, die niet van cardialen oorsprong waren, had het geen resultaat.

Het belangrijkste werk, dat in de laatste jaren over Adonis vernalis is geleverd, is van L. J. en F. MERCIER (104) in 1927. Zij isoleerden uit de plant twee glucosiden, het in water oplosbare adonidoside of adonis I en het in water onoplosbare adonivernoside of adonis II (zie ook pag. 20).

Adonidoside ontvouwt haar werking vooral op het hart, de vaten en den darm:

a) Bij het geïsoleerde kikkerhart gaf dit glucoside hooger contracties en per slot stilstand in systole. Het glucoside was gemakkelijk door uitwasschen met Ringer te verwijderen.

b) Bij het kikkerhart in situ gaf adonis I hooger contracties, langzamer slagtempo en na wisselenden tijd contractuur en systolischen stilstand. Vaak zagen de onderzoekers bigeminus-slagen, verder schonken ze geen aandacht aan de arhythmische kamerwerkzaamheid. Bij het bestudeeren van hun curven zag ik halveering van het kamerrhythme.

c) Bij den hond gaf adonidoside krachtiger hartcontracties, bloeddrukstijging, daarna verlangzaming van het slagtempo door de depressorreflex, blokverschijnselen, boezemfibrilleeren, kamerfibrilleeren en dood van het proefdier. Bij het bestudeeren van hun curven zag ik groepen van LUCIANI.

d) De adembaling werd na adonidoside sneller en dieper.

e) Het glucoside bleek een cardiaal diureticum te zijn.

f) Het gaf contractuur van den gesuspendeerden darm en zette de darmbewegingen stop.

Adonivernoside of adonis II oefent haar voornaamste werking uit op:

a) Het centraal zenuwstelsel — een sedatieve werking.

b) Op de nier — een direct diuretische werking.

c) Adonivernoside werkte op het hart in denzelfden zin als adonidoside, maar minder snel en minder krachtig.

Over de giftigheid van hun glucosiden geven L. J. en F. MERCIER de volgende cijfers:

Bij den kikker bepaalden ze de „Froschdose” volgens de methode HOUGHTON. 1 g adonidoside komt overeen met 400.000—420.000 „Froschdosen”, 1 g adonivernoside komt overeen met 160.000—180.000 „Froschdosen” (1 g adonidine uit den handel komt overeen met 25.000—140.000 „Froschdosen”).

De minimum letale dosis voor het konijn bedroeg:

Bij subcutane injectie: van adonidoside 3 mg/kg — van adonivernoside 5 mg/kg.

Bij intra-veneuzen injectie: van adonidoside 1 mg/kg — van adonivernoside 2 mg/kg.

Voor den hond bedroeg de minimum letale dosis bij intra-veneuzen injectie van adonidoside $\frac{1}{2}$ mg/kg — van adonivernoside 1 mg/kg.

Adonidoside en adonivernoside gaven samen alle verschijnselen, die bij vroegere experimenten met Adonis vernalis waren waargenomen; de glucosiden vertegenwoordigen volgens L. J. en F.

MERCIER de geheele werkzaamheid van de plant.

In aansluiting aan deze experimenten bracht de fa. HOFFMANN—LA ROCHE te Bazel een praeparaat „adovern” in den handel, dat volgens haar opgave adonidoside en adonivernoside bevat in dezelfde verhouding als deze glucosiden in de plant voorkomen; het is een stabiele oplossing, die per cc plm. 3 mg adonis I en 2 mg adonis II bevat; berekend volgens de gegevens van L. J. en F. MERCIER komt de werkzaamheid van 1 cc adovern dus overeen met ongeveer 1500 „Froschdosen”.

HAUPTSTEIN (64) rekende in 1927 de adonis-glucosiden, evenals de werkzame substanties van convallaria, scilla en strophanthus, tot de hartspecifieke glucosiden van de tweede orde, omdat hun werking zwakker en van korteren duur is dan die van digitalis. De glucosiden van de tweede orde worden bij resorptie vrij snel gesplitst. HAUPTSTEIN geeft op, dat bij het konijn de kleinste dodelijke doses der adonis-glucosiden zich verhouden als volgt:

	intraveneuze inj.	subcut. inj.	peroral
bij adonis I	1	3	68
bij adonis II	1	1,6	groter dan 12

Opmerkelijk is de waarneming van HAUPTSTEIN, dat bij intraveneuse infundeeren volgens de methode HATCHER voor adonis II de absolute gift dosis bij langzaam infundeeren kleiner is dan bij snel infundeeren, een feit, dat voor digitoxine bekend was. Dit pleit ervoor, dat adonis II zeer langzaam aan de hartspeer wordt gebonden en dat we hier mogelijkerwijze hebben te maken met een cumulatieve werking. Dan behoort echter adonis II niet thuis bij de glucosiden van de tweede orde, maar staat dichter bij digitoxine. HAUPTSTEIN merkte op: „Das könnte für die praktische Verwendung einer Mischung beider Adonisglykoside die Bedeutung haben, dass eine Wirkung vermöge Adonis I rasch eintritt und durch Adonis II lange unterhalten wird, ein Fall wie er sonst nur durch eine Kombination etwa der Art Strophantus + Digitoxin erreichbar wäre.”

LUTEMBACHER, L. J. en F. MERCIER (99) onderzochten in 1927 met de electro-cardiograaf de werking van adonidoside en adonivernoside op het hart van het konijn. Zij bestrijden de meening van CITRON, dat adonis-lichamen op geheel andere wijze op het hart werken dan digitalis. Zooals we zagen, zou immers volgens CITRON adonis vóór alles werken op de prikkelgeleiding, digitalis daarentegen vooral het sinusrhythme verlangzamen en geen invloed hebben op de prikkelgeleiding van boezems naar kamer. LUTEMBACHER, L. J. en F. MERCIER zagen na adonidoside een duidelijke tachycardie van auriculair oorsprong. Verder namen ze waar, dat de basis van de R-toppen breder werd, soms een knik in den R-top optrad en dat groote negatieve uitslagen ontstonden. De prikkelgeleiding langs den rechter tak van den bundel van HIS was het intensiefst gestoord. De verschijnselen waren reversibel, tenzij kamerfibrilleeren optrad en daardoor het proefdier stierf. Adonivernoside gaf wel tachycardie, maar geen stoornis in de prikkelgeleiding langs den bundel van HIS. De veranderingen, die door de beide glucosiden in het electrocardiogram veroorzaakt werden, leken op de verschijnselen na ouabaïne en digitalis, doch waren van vluchtiger aard.

JANSEN en KOOPMANN (74), die in 1928 adovern klinisch toepasten, zagen bij ernstige gevallen van decompensatio cordis geen resultaat, wel bij minder ernstige patiënten. In de laatste gevallen werd de pols langzamer en regelmatig, de diurese nam toe, cyanose en oedemen verdwenen. Deze schrijvers noemden adovern een goed „Digitalisersatz”, maar achtten het niet bewezen, dat het geen cumulatieve werking heeft. In verband met dit laatste citeer ik een opmerking van CUSHNY (42) van 1925: „Extracten van adonis zijn met succes in de therapie gebruikt als plaatsvervangers van digitalis; men beweert, dat ze geen cumulatieve werking hebben, maar dat is waarschijnlijk een vergissing”.

Volgens de ervaring van LÖHR (94) in 1928 werkt adovern sneller dan digitalis. Zoowel na gebruik per os als na intra-veneuze injectie of toediening in suppositoria zag LÖHR van adovern goede resultaten. De uitwerking van een intra-veneuze adovern-injectie is volgens LÖHR dezelfde als van strophantine. Aangezien adovern geen cumulatieve werking heeft, per os gegeven kan worden en snel resultaten geeft, is het praeparaat, zooals LÖHR meende, geschikt, om een plaats in te nemen tusschen de digitalis- en de strophantus-therapie.

FROMMHERZ (53) concludeerde in 1928 uit zijn pharmacologische proeven, dat adonis I en II de eigenschappen van digitalis-achtige lichamen hebben, dat adonis I de sterkste hartwerking heeft en adonis II een sedativum en diureticum is, bevestigde dus de proeven van L. J. en F. MERCIER. Beide glucosiden behooren tot de hartspecifieke glucosiden van de tweede orde (vgl. HAUPTSTEIN). FROMMHERZ bewees, dat adonis I geen cumulatieve werking heeft, hij toonde aan, dat dit glucoside snel uit het hart verdwijnt. Adonis II bleek veel langzamer uit het hart te verdwijnen en heeft wel een cumulatieve werking, maar volgens FROMMHERZ is deze cumulatieve werking van weinig practisch belang, omdat adonis II slechts zwak op het hart werkt. Aan het geïsoleerde kikkerhart zag FROMMHERZ de volgende verschijnselen: hooger amplitude der contracties, langzamer rythme, systolenuitval, groepvorming, tonusstijging, daarna lager amplitude en systolischen stilstand. De werking van adonis I bleek reversibel, die van adonis II eveneens, doch in mindere mate. Bij den hond zag hij de reeds door MERCIER en LUTEMBACHER beschreven veranderingen in de hartfunctie.

LUTEMBACHER (98) schreef in 1928, dat adonis-glucosiden de beste resultaten geven bij boezemfibrilleeren en verder in gevallen, waarbij door digitalis de pols te langzaam wordt.

In hetzelfde jaar bevestigden JUNG en FONTENAILLE (75) de pharmacologische experimenten van MERCIER en LUTEMBACHER.

In 1928 werden klinische bevindingen over adovern gepubliceerd door de volgende schrijvers:

HIPPE (69) noemde het een „gleichwertiger Digitalisersatz”, dat om zijn sterke diuretische werking is aangewezen bij decompensatio cordis en dat is aan te bevelen bij overgevoeligheid voor digitalis en in gevallen waar digitalis geen resultaat geeft.

SCHOEN (136) preees de diuretische werking van adovern.

LANG (83) vond adovern een bruikbaar praeparaat bij lichte

circulatiestoornissen; hij verkreeg wisselende resultaten zoowel wat de cardiotonische als de diuretische werking betreft.

POUCHET (123) zag, dat adovern werkzaam was bij patiënten, die niet meer op digitalis reageerden en dat het dan op merkwaardige wijze het hart in staat stelde, weer op digitalis aan te spreken.

MALY (100) vond adovern een goed praeparaat bij lichte decompensatietoestanden, waarbij men liever nog geen digitalis geeft.

FAGUET (48) beschreef goede resultaten van adovern en van de afzonderlijke adonis-glucosiden bij niet te ernstige gevallen van hartinsufficiëntie.

CHAUSSET (37) zag in het electrocardiogram van den hond na adonidoside-injectie partiël blok, totaal blok, boezemfibrilleeren en kamerfladderen. Volgens CHAUSSET ziet men in de kliniek de beste resultaten van adonis, wanneer digitalis onwerkzaam is of slecht wordt verdragen. Een dagelijksche dosis van 5—10 mg. der glucosiden, per os gegeven, brengt geen gevaar voor cumulatie mee.

HERTZ (67) verkreeg goede resultaten van de adovern-therapie bij partiël blok of boezemfibrilleeren met decompensatie.

QUÉNÉE (124) beschreef goede resultaten van adovern als diureticum en cardiotonicum.

In 1929 verschenen publicaties over de pharmacologische en therapeutische werking der adonis-glucosiden van de volgende schrijvers:

BILLIGHEIMER (11) nam waar, dat adovern de diurese aanzette en meestal goed werd verdragen. Hij zag echter wel cumulatieve werking en noemt als symptomen daarvan: misselijkheid, braken en flimmern! De pols bleek door adovern weinig verlangzaamd te worden. BILLIGHEIMER noemt adovern een zwakker medicament dan digitalis, dat bij zware decompensatietoestanden wel zelden effect zal hebben als digitalis onwerkzaam is.

EDENS (47) vermeldt, dat een te groote dosis adonis-infuus misselijkheid, braken en diarree kan geven.

FONTENAILLE (51) beschreef in zijn proefschrift bradycardie bigeminie en daarna tachycardie na injectie van adonidoside bij den hond. De bloeddruk steeg en bleef hoog totdat dood door kamerfibrilleeren optrad; indien het letale einde uitbleef, gingen de vergiftigingsverschijnselen in korten tijd terug. Adonidoside gaf vasoconstrictie, vooral in hooge dosis; cumulatieve werking nam FONTENAILLE niet waar. Deze onderzoeker raadde aan, adonidoside in de kliniek parenteraal te geven, omdat het in het darmkanaal wordt omgezet.

Aan JAGIC en KLIMA (73) bewees adovern goede diensten bij de behandeling van compensatiestoornissen met arhythmie en tachycardie.

VON PINTER—KOVATS (121), die verschillende patiënten met hartinsufficiëntie behandelde met adovern per os, bestudeerde de veranderingen in het electrocardiogram. Hij zag, dat in de eerste afleiding het P—Q interval groter werd en dat in de tweede afleiding de T-top negatief werd. Een snel optredende verlenging van den tijd van prikkelgeleiding is volgens VON PINTER—KOVATS een karakteristieke eigenschap van adovern. Deze ver-

traagde prikkelgeleiding na adonis-lichamen was, zooals we zagen, reeds in 1921 door CITRON beschreven bij den kikker. De frappante resultaten, die VON PINTER—KOVATS verkreeg bij twee gevallen van boezemfibrilleren, brachten hem ertoe, adovern bij deze afwijking „onbedingt indiziert” te noemen, verder raadt hij het aan bij overgevoeligheid voor digitalis en bij onwerkzaamheid van digitalis. Cumulatieve werking zag VON PINTER—KOVATS van adovern niet.

In 1950 verschenen o.a. mededeelingen van de volgende auteurs:

ALDAY—REDONNET (1) schreef naar aanleiding van twee sterfgevallen, die BUYLLA (35) na intra-veneuze injectie van 5 mg. adonidine waarnam, dat deze injecties op zichzelf niet gevaarlijk zijn, wél als ze worden gegeven onmiddellijk na een digitalis-kuur, omdat dan digitoxine in het hart is gecumuleerd. Men moet daarom in zulke gevallen eenige dagen wachten voor men adonis-lichamen injiciëert.

Volgens CHAUSSET (38) is adovern een uitstekend cardiotonicum, dat goede diensten kan bewijzen, wanneer het myocard nog niet al te veel heeft geleden en dan speciaal in gevallen, dat digitalis onwerkzaam of gevaarlijk is.

Volgens ZUNZ (147) heeft adonidoside een cumulatieve werking.

Melle SASSARD (129) beschreef in haar dissertatie goedewerking van adovern bij mitraalgebreken, M. Brighti, hartzwakte, emphyseem en koortsende ziekten. Verder gebruikte ze het praeparaat als „chirurgisch cardiotonicum” voor en na operaties bij patiënten, wier hartfunctie te wensen overliet. Bij aorta-vitia had adovern weinig succes. Adonis is volgens Melle SASSARD aangewezen wanneer digitalis is gecontraïndiceerd of slecht wordt verdragen; tusschen twee digitalis-kuren is adonis-toediening vaak nuttig. Cumulatieve werking zag de schrijfster niet; zij prijst de sedatieve werking van het praeparaat bij nerveuze patiënten.

BÉBOUX (6), die de pharmacologische en therapeutische werking van adovern onderzocht, onderscheidde na intra-arteriële injectie van dit medicament bij het konijn 5 stadia:

in het eerste stadium is de bloeddruk een weinig verhoogd, de pols is opvallend langzaam,

in het tweede stadium daalt de bloeddruk tot den norm of daar beneden, de pols wordt nog iets langzamer,

in het derde — het toxische — stadium wordt de bloeddruk abnormaal laag, de polsfrequentie stijgt, maar bereikt geen normale waarden; arhythmie treedt op. Convulsies gaan aan den dood van het proefdier vooraf.

BÉBOUX veronderstelde, dat de vasoconstrictie bij het konijn van voorbijgaanden aard is en bij den hond meer blijvend; zoo verklaarde hij de verschillen tusschen zijn experimenten en die van DURAND, welke onderzoeker na adonidine-injectie bij den hond een bloeddrukstijging zag, die eerst korten tijd voor den dood van het dier tot onder den norm daalde. Van belang is, dat BÉBOUX in de kliniek den bloeddruk zag dalen na adoverngebruik, de diurese nam toe, de hartactie werd langzamer en regelmatig; de cumulatieve werking van adovern was gering. Hoewel vooral adonidoside in het maag-darmkanaal aan activiteit verliest, acht BÉBOUX voor adonis-praeparaten gebruik per os de beste

wijze van toediening. De dosis moet echter voldoende groot zijn, per dag 1—5 cc adovern, dit is 5—25 mg van het glucoside-mengsel, verdeeld in 3—6 porties en in te nemen buiten verband met de maaltijden. Intra-musculaire injectie is pijnlijk, intra-veneuse injectie brengt gevaren met zich mee en daar ze dezelfde indicaties heeft als intra-veneuse ouabaine-injectie, is de laatste te prefereren. Bij stuwing in het v. porta-gebied geven adovern-suppositoria goede resultaten. Contra-indicaties voor de adonis-therapie zijn volgens den schrijver, hypertensie en aorta-vitia.

BÉBOUX is van meening, dat physiologisch geijkte adonis-praeparaten of oplossingen der adonis-glucosiden het oude volks-middel adonis in de kliniek in eere kunnen herstellen. Het is vreemd, zooals BÉBOUX schrijft, dat Adonis vernalis nog niet tot de gebruikelijke hartmiddelen behoort; de plant is immers in Rusland het voornaamste medicament tegen hartinsufficiëntie (vgl. ook VAN NOORDEN pag 9).

De wisselende klinische resultaten met adonis-praeparaten moeten volgens BÉBOUX worden toegeschreven aan:

- 1e. de keuze van het praeparaat;
- 2e. de klinische toepassing.

Het zou echter buiten het kader van mijn proefschrift vallen, dit zeer interessante gedeelte van BÉBOUX' dissertatie uitvoeriger te refereeren; ik moge dus voor nadere bijzonderheden verwijzen naar zijn oorspronkelijk werk.

JUKOVSKI (76) zag bij hartpatiënten goede resultaten van adovern; de dyspnoe verdween snel, reeds voordat de hartfunctie verbeterde. Voordat er objectief vooruitgang was te merken, gevoelden de patiënten zich reeds beter. JUKOVSKI wijst erop, dat pas na vrij langdurig gebruik van het praeparaat een blijvend resultaat optreedt.

VAN ITALLIE en BIJLSMA (71) vermeldten van Adonis vernalis, A. autumnalis en A. aestivalis: „De in tuinen veelvuldig voorkomende planten schijnen nooit tot vergiftiging aanleiding te geven.”

SAZACE (152) zag, dat adovern een goede cardiotonische en diuretische werking had.

GIRAUD—COSTA (57) beschreef een sedatieve en cardiotonische werking van adovern. Het middel werkte beter dan digitaline wanneer het slagtempo langzaam was of na digitalis te langzaam werd. Adovern is, volgens dezen schrijver, aangewezen bij beginnende hartinsufficiëntie.

Van de artikelen, die in 1931 verschenen over Adonis vernalis noem ik de volgende:

JANE SASSARD (150) vereenigde de therapeutische voor- en nadeelen van digitalis en adonis in onderstaande tabel:

Digitalis	Adonis
krachtige werking	werking van middelmatige intensiteit
werkt niet dadelijk	werkt snel
duurzame werking	voorbijgaande werking
heeft cumulatieve werking	heeft geen cumulatieve werking
men bereikt gauw de toxische dosis	breede therapeutische zône

vaak slecht verdragen
formeele contra-indicaties
indirect (cardiaal) diureticum

haast nooit slecht verdragen
geen absolute contra-indicaties
direct en indirect diureticum
doet dyspnoe snel verdwijnen
heeft een sedatieve werking.

De schrijfster zegt verder, dat de gevallen, waarin digitalis geen of onvoldoende effect geeft, zeldzaam zijn.

In een artikel van hetzelfde jaar (151) berichtte de schrijfster uitvoerig over goede resultaten van orale adovern-toediening bij de behandeling van asthma.

LIPOWSKI (95) schreef over adovern: „Die Versuche mit diesem neuen Herzmittel bedürfen nach meiner Erfahrung noch einer weit breiteren Basis. Ich kann weder die besondere Zuverlässigkeit noch Verträglichkeit bestätigen.”

SONAK (158) plaatste adovern tusschen digitalis en strophantus; het praeparaat heeft een krachtiger diuretische werking dan deze medicamenten, geeft geen gevaar voor cumulatie, zijn werking zet sneller in dan die van digitalis. Het is volgens den schrijver het aangewezen middel bij digitalis-refractaire gevallen en eveneens bij overgevoeligheid voor digitalis. Verder zag SONAK goede resultaten van adovern bij verbrandingen.

SCHNIJDER (155) verkreeg met adovern goede resultaten bij de behandeling van hart-neurosen en schreef dit toe aan de sedatieve werking van adonivernoside.

FLECKSEDER (50) zag na adovern de diurese toenemen.
LÖHR (95) berichtte nogmaals over de goede resultaten van adovern.

Over het gebruik van adovern bij de prophylactische hartbehandeling voor en na gynaecologische operaties schreef LINDEMANN (89) in 1931 en SCHAFFT (155), de assistent van LINDEMANN, in 1932. Uit de publicatie van laatstgenoemde citeer ik: „Wir erleben ausserordentlich selten ein Versagen des Herzens” — „wir beobachteten ein Absinken der Zahl der Thrombose- bzw. Emboliefälle und glauben auch in dieser Hinsicht dem Adovern eine indirekte Wirkung zuschreiben zu dürfen.”

HATCHER en HAAG (65) vermeldten in 1933, dat in hun experimenten op katten de snelheid, waarmee adonis-paeparaten uit den darm werden geresorbeerd, wisselde en dat de duur van de werking der paeparaten wisselde.

In hetzelfde jaar schreven MEYER en GOTTLIEB (106):

„Zwischen den beiden Gruppen der Digitalisgifte, dem festhaltenden Digitoxin und den flüchtiger wirkenden Glykosiden von Strophantus, Scilla, Adonis und Convallaria, scheint ein Unterschied auch in den Geninen noch insofern zu bestehen, als die Glykoside mit irreversibeler Bindung, wie das Digitoxin nach ihrer Bindung an den Herzmuskel zum Teil in ein Genin (Digitoxigenin) mit grösserer Haftfertigkeit abgebaut werden, welches dann selbst noch zu einer Kumulation beitragen kann; von anderen, locker gebundenen Geninen dagegen ist eine Kumulationswirkung nicht zu erwarten.” En verder: „Die Adonispräparate werden als milde Ersatzmittel der Digitalis in Fällen der Unverträglichkeit oder Wirkungslosigkeit bei Tachycardien u. a. verwendet.”

2. Chemie.

De chemische kennis der werkzame bestanddeelen van *Adonis vernalis* dateert uit de laatste decennien. Wel vinden we in oudere literatuur mededeelingen over de chemische samenstelling van deze plant, maar ze zijn zeer onvolledig en van weinig beteekenis. Ik citeer bijv. uit de „Materia Medica” van AMBODICUS (5) van 1789: „De chemici vinden in deze artsenij veel olie en weinig zouten.” WILMER (145) in 1851, GEIGER (55) in 1840 en BUCHHEIM (28) in 1856 voegden hieraan geen nieuws toe, ook de mededeeling van OESTERLEN (115) in 1861 is van weinig belang.

LINDEROS (92) was de eerste, die het vraagstuk exact onderzocht; weliswaar gelukte het hem niet, het werkzame bestanddeel der plant te isoleeren, maar hij toonde in 1876 aan, in het laboratorium van MARKOWNIKOW, dat 10 % van de droge substantie der bladeren bestaat uit Ca— en K— zouten van aconietzuur.

Onmiddellijk na de eerste pharmacologische proeven van BUBNOFF, hervatte GÜNTHER (60) het chemisch onderzoek van *Adonis vernalis*. Hij bereidde 3 stoffen, die sterker op het kikkerhart werkten dan de gewone Galenische praeparaten, maar die hij onvolledig analyseerde.

CERVELLO (54) isoleerde in 1882 in het laboratorium van SCHMIEDEBERG een glucoside-achtig product, dat hij adonidine noemde. Het was een amorph, kleur- en reukloos, zeer bitter poeder, bijna onoplosbaar in water, weinig oplosbaar in aether en oplosbaar in alcohol. Het had de formule $C_{25}H_{40}O_{10}$. In werking kwam deze stof overeen met digitaline; volgens CERVELLO was adonidine het eenige werkzame bestanddeel van de plant.

RASETTI (125) bewees in 1884, dat het adonidine van CERVELLO een complex product was. Hij kreeg bij zuivering van het, volgens de methode van CERVELLO geïsoleerde glucoside, twee soorten kristallen.

MORDAGNE (107) bereidde in 1885 een glucoside, dat hij evenals CERVELLO adonidine noemde, hoewel het aanzienlijk minder toxisch was dan het product van CERVELLO. Het was een geel, hygroscopisch poeder, van bitteren smaak, vrij goed oplosbaar in water en oplosbaar in alcohol. Het glucoside was niet kristallijn. Als uitkomst van zijn elementair-analyse gaf MORDAGNE op: C = 42,625 H = 7,547 O = 49,850. Doordat zijn rendement klein was, bracht MORDAGNE de chemische kennis niet veel verder.

In 1884 onderscheidde PODWISSOTZKY (122) in adonidine: adonidoquercitrine, adonidodulciet, adonidinezuur en het glucoside picroadonidine, dat z.i. het actieve principe was.

MERCK (105) vond in 1895 in *Adonis vernalis* adoniet: $C_5 H_{12} O_5$, dat door FISCHER (49) in hetzelfde jaar werd gedetermineerd als een alcohol, waarvan hij de structuurformule gaf.

ORLOW (117) herhaalde en bevestigde in 1894 de proeven van LINDEROS.

Ook de andere soorten adonis werden chemisch onderzocht:

CERVELLO (35) had in 1885 een glucoside geïsoleerd uit *A. cupaniana*.

TAHARA (141) isoleerde in 1891 uit *A. amurensis* een glucoside van de formule $C_{24} H_{40} O_9$.

KROMER (81) bereidde in 1896 een adonidine uit *A. aestivalis* en gaf als formule $C_{25} H_{40} O_{10}$.

De glucosiden van TAHARA en KROMER waren minder toxisch dan het adonidine uit *A. vernalis*.

VAN DER LINDEN (90) toonde in 1901 alcaloïden aan in den bast en in de wortels van *A. vernalis*.

Melle LUISA CUOGHI—CONSTANTINI (41) isoleerde in 1911 alcaloïden uit den bast en de wortels van *A. aestivalis*.

De chemische en farmacologische eigenschappen van deze glucosiden liepen zeer uiteen.

Belangrijken vooruitgang bracht het werk van FÜCKELMANN (54) in 1911. FÜCKELMANN toonde aan, dat alle extracten van *Adonis vernalis* en eveneens de adonidinen uit den handel twee glucosiden bevatten: adonidinezuur en neutraal-adonidine. Adonidinezuur was weinig oplosbaar in water, neutraal-adonidine was oplosbaar in water. Beide stoffen waren oplosbaar in warmen alcohol, weinig oplosbaar in kouden alcohol en onoplosbaar in aether. De glucosiden hadden beide een diuretische en een vrij zwakke cardiotonische werking. Adonidinezuur had verder nog een haemolytische werking, welke neutraal-adonidine miste.

CHEVALIER (56) bevestigde in 1913 FÜCKELMANN's experimenten.

L. J. MERCIER (105) wijzigde in 1914 de techniek van FÜCKELMANN, verkreeg meer rendement en naar het scheen zuiverder glucosiden. Zijn neutraal-adonidine was chemisch en farmacologisch identiek met dat van FÜCKELMANN, zijn adonidinezuur echter verschilde chemisch met dat van FÜCKELMANN en werkte slechts zeer zwak op het hart.

HEYL, HART en SCHMIDT (68) kwamen in 1918 tot resultaten, die zeer afweken van die der vorige onderzoekers. Zij ontkenden de aanwezigheid van een glucoside in *Adonis vernalis* en schreven de cardiotonische werking van de plant toe aan een basische substantie.

BRETIN (27) isoleerde in 1922 uit *Adonis autumnalis* adonidinezuur en neutraal-adonidine. Zijn adonidinezuur was chemisch identiek met dat uit *A. vernalis*, zijn neutraal-adonidine gaf dezelfde kleurreacties als het door KROMER uit *A. aestivalis* geïsoleerde adonidine.

Het belangrijkste chemische onderzoek over de actieve substanties van *Adonis vernalis* is van L. J. en F. MERCIER (104) in

1927. Zij isoleerden volgens een oorspronkelijke methode twee glucosiden:

1. *Adonidoside* (later ook wel adonis I genoemd), een in water goed oplosbaar, wit tot lichtgeel gekleurd, amorph en zeer hygroscopisch poeder van zeer bitteren smaak, oplosbaar in zwak zuur milieu, oplosbaar in alcohol, zeer weinig oplosbaar in chloroform en benzine, bijna onoplosbaar in aether en onoplosbaar in petroleum-aether.
2. *Adonivernoside* (later ook wel adonis II genoemd), een in water zeer weinig oplosbaar, grijs-wit, amorph, niet hygroscopisch poeder van zeer bitteren smaak, onoplosbaar in zwak zuur milieu, oplosbaar in alcaliën, alcohol en chloroform, weinig oplosbaar in benzine en aether en onoplosbaar in petroleum-aether.

De onderzoekers hebben deze glucosiden wel zeer goed gezuiverd, maar niet in kristallijnen toestand verkregen en geven daarom geen formule of smeltpunt op.

Chemisch zijn de adonis-glucosiden zeer goed te differentiëren:

Adonidoside of adonis I kleurt zich met gec. H_2SO_4 intensief rood, met gec. HCl zwak geel-oranje, met het reagens van KELLER vormt zich een intensief roode ring en kleurt zich het ijsazijn bleekgroen.

Adonivernoside of adonis II kleurt zich met gec. H_2SO_4 rood-bruin met gec. HCl rood-violet, met het reagens van KELLER vormt zich een bruine ring en kleurt zich het ijsazijn intensief blauw.

Beide glucosiden geven de reacties, die volgens JACOBS en HOFFMANN (72) karakteristiek zijn voor de digitalis-achtige glucosiden, die een onverzadigden lactonring bevatten: ze reduceeren het reagens van TOLLENS en geven in alcalisch milieu een roode kleur met nitroprussidnatrium. Deze reacties, waarvan vooral de laatste een gevoelig reagens is op de aanwezigheid van een onverzadigden lactonring, gaan verloren, zoo gauw deze lactonring door reductie of verzeeping wordt verbroken. L. J. en F. MERCIER vonden nu met de nitroprussidnatriumreactie, dat het verbreken van den lactonring bij de adonis-glucosiden zeer gemakkelijk gaat en dat daarmede de glucosiden onwerkzaam worden. Zoo vermelden zij, dat 1 g adonivernoside (dat tegenover hydrolyse nog resistenter is dan adonidoside) na 2 dagen in alcalisch milieu bijna haar totale hartwerkzaamheid heeft verloren, dat deze is gedaald van 160.000 „Froschdosen” tot 10.000. Zoo verklaren de schrijvers, hoe alcalisch maken van extracten of oplossingen in den loop der bereiding, de toxiciteit van het eindproduct aanzienlijk kleiner maakt, hetgeen zij zelf herhaaldelijk waarnamen.

Ik voeg hier onmiddellijk aan toe, dat deze waarnemingen zoo-
wel voor de therapie als voor de pharmacologie van groot gewicht zijn:

- a) voor de therapie, omdat we nu a priori kunnen verwachten, dat de activiteit der glucosiden bij gebruik per os veel geringer zal zijn dan bij intra-veneuze injectie, zooals HAUPTSTEIN experimenteel bewees. Wil men dus met kans op succes adonis-paeparaten per os toedienen, dan is het absoluut noodzakelijk een groote dosis te geven (vgl. ook BÉBOUX).

- b) voor het pharmacologisch experiment, omdat we nu moeten vermijden, de adonis-glucosiden met alcalische oplossingen in aanraking te brengen, wanneer we ons een nauwkeurigen indruk willen vormen over hun werkzaamheid.

L. J. en F. MERCIER trachtten verband te leggen tusschen hun glucosiden en de stoffen, die door vroegere onderzoekers uit *Adonis vernalis* waren geïsoleerd. Zij veronderstellen:

- 1e. dat het adonidine van CERVELLO een mengsel was van adonidoside en adonivernoside, met overwegend adonivernoside;
- 2e. dat het adonidine van MORDAGNE, vooral adonidoside bevatte waarvan de hartwerkzaamheid en de giftigheid aanmerkelijk was verzwakt, doordat de extracten gedurende de bereiding alcalisch werden gemaakt;
- 3e. dat het neutraal-adonidine van FÜCKELMANN kan worden beschouwd als een mengsel van adonidoside en haar splitsingsproducten met alcaliën en zuren;
- 4e. dat het adonidinezuur van FÜCKELMANN een mengsel was van adonidoside en adonivernoside en hun splitsingsproducten. De werkzaamheid van adonidinezuur werd nog vermindert, doordat FÜCKELMANN het slechts in alcalische oplossing gebruikte;
- 5e. dat de sub 3 en sub 4 genoemde onderstellingen eveneens gelden voor het neutraal-adonidine en het adonidinezuur van L. J. MERCIER (1913);
- 6e. dat de basische stof, waaraan HEYL, HART en SCHMIDT een werking op het hart toeschreven, een mengsel was van adonidoside en adonivernoside.

B. EIGEN ONDERZOEKINGEN.

Vraagstelling.

De werking der adonis-glucosiden op het kikkerhart te bestudeeren en zooveel mogelijk te analyseeren was het doel van mijn experimenten. Ik bestudeerde daarom van het kikkerhart in situ na injectie van adonis-paeparaten:

- 1e. de mechanische curven, geregistreerd volgens de methode der dubbele suspensie;
- 2e. de electrocardiogrammen, opgenomen met den snaargalvanometer en gecombineerd met dubbele suspensie.

Verder bestudeerde ik de vaatwerking der adonis-glucosiden aan het praeparaat van LAEWEN—TRENDLENBURG. Over de uitwaschbaarheid der glucosiden en hun werking op het geïsoleerde kikkerhart nam ik experimenten met behulp van het apparaatje van NOYONS.

I. DE WERKING DER ADONIS-GLUCOSIDEN OP HET KIKKERHART IN SITU.

1. *Suspensiecurven.*

Methodiek.

Door den steek van GOLTZ werden bij een *Rana esculenta* de hersenen gescheiden van het ruggemerg. Het hart werd blootgelegd door verwijdering van borsthuid, borstbeen, sleutelbeenderen en pericard. Bij deze bewerking verloor het dier in den regel weinig bloed; wanneer bij uitzondering het bloedverlies groot was, werd de kikker niet voor de proef gebruikt. Het intact gelaten frenulum cordis maakte afzonderlijke registratie van boezems en kamer mogelijk. De contracties van deze hartafdeelingen werden acht maal vergroot geregistreerd op een beroet papier zonder einde. Op deze wijze kon ik uren achtereen het verloop der intoxicatie bestudeeren. Een prikkelelectrode, die aan de boezems, aan de kamerbasis of in de atrio-ventriculair-groeve was geplaatst, maakte het mogelijk, op elk willekeurig moment een inductieprikkel aan deze plaatsen te geven. In de figuren wordt het oogenblik van prikkeling aangegeven door een uitslag naar boven in de door het prikkelsignaal getrokken rechte lijn. De uitslagen van het prikkelsignaal naar omlaag hebben geen beteekenis, ze geven het oogenblik aan, waarop de primaire stroomkring gesloten wordt,

maar de inductiestroom, die daarbij ontstaat, bereikt het hart niet. De tijd is aangegeven in seconden.

De meeste proeven nam ik met adovern (Roche), dat per cc plm. 5 mg adonis I en 2 mg adonis II bevat. Verder nam ik eenige experimenten met elk der afzonderlijke glucosiden en met adonigeen (Bad Homburg). Alle praeparaten werden in den dij-lymphezak geïncubéerd.

Beeld van de vergiftiging.

Om een duidelijk overzicht te krijgen over de werking der adonis-glucosiden op het kikkerhart, is het nuttig, het vergiftigingsbeeld van de boezems te scheiden van het vergiftigingsbeeld van de kamer. Een scherpe scheiding te maken is niet mogelijk, daar immers boezemarhythmie door kamerarhythmie wordt gevolgd. De vergiftiging van de kamer schrijdt evenwel sneller voort dan de vergiftiging van de boezems, zoodat de kamer kan stilstaan in systole, terwijl de boezems b.v. een alternans vertoonen. Overigens gelijkt het vergiftigingsbeeld van de kamer in hooge mate op het vergiftigingsbeeld der boezems, beide laten zich schematisch in drie stadia verdeelen:

I. Vergiftigingsbeeld van de kamer.

1. In het eerste stadium is het normale rythme nog aanwezig: op elke boezemsystole volgt een normale contractie van de kamer.

2. In het tweede stadium wordt elke boezemsystole niet meer gevolgd door een contractie van de geheele kamerspier. Er treedt alternans van de kamer op, bigeminie, uitval van kamersystolen en halveering van het kamerhythme.

3. In het derde stadium treden groepen van LUCIANI en „vereinzelde” kamersystolen op. Tenslotte staat de kamer stil.

II. Het vergiftigingsbeeld van de boezems.

1. In het eerste stadium is het normale rythme aanwezig: op elken sinusimpuls volgt een normale boezemcontractie.

2. In het tweede stadium treden stoornissen op in het boezemrhythme. Er ontstaat alternans van de boezems, bigeminie, uitval van boezemsystolen en halveering van het boezemrhythme.

3. In het derde stadium pulseeren de boezems in groepen van LUCIANI; „vereinzelde” boezemcontracties treden op en tenslotte staan de boezems stil.

Deze verschillende vergiftigingsstadia zijn niet scherp te scheiden. Zeer vaak wisselen twee opeenvolgende stadia gedurende eenigen tijd met elkaar af. Dat verder de dosis van het gift een beslissende factor is voor den graad der intoxicatie, dus voor het al of niet optreden van een bepaald stadium, spreekt welhaast vanzelf.

Om een goed overzicht te verkrijgen, zal ik na elk vergiftigingsstadium van de kamer het overeenkomstige vergiftigingsstadium van de boezems bespreken.

Eerste vergiftigingsstadium van de kamer.

In het eerste vergiftigingsstadium van de kamer volgt op elke boezemsystole een normale kamercontractie.

De kenmerkende verschijnselen van het eerste vergiftigingsstadium der kamer zijn:

1. Tonusverhooving.
2. Verlangzaming van het slagtempo.
3. Verlenging van het refractairstadium der kamerspier.

Van de afwijkingen van de normale kamerfunctie, die ik in dit stadium na een extraprikkel en dan nog slechts enkele malen waarnam, zullen worden besproken:

1. Bijzondere vormen van extrasystolen.
2. Kamerfibrilleeren.
3. A.-V.-rhythme.

1. TONUSVERHOOGING.

Verhooving van den tonus der kamerspier is het eerste verschijnsel, dat na injectie van adonis-praeparaten optreedt. De diastole wordt onvolledig, er blijft na elke kamercontractie een „tonischer Rückstand” aanwezig. De lijn, die in de curve de voetpunten der kamercontracties verbindt, stijgt. In de curven van fig. 1, die

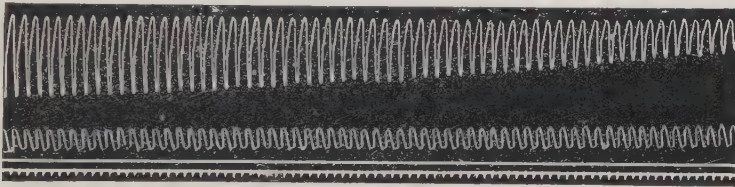


Fig. 1.

Verhooving van den tonus der kamerspier 3 min. na injectie van 0.02 mg. adonis I.

3 min. na injectie van 0.02 mg adonis I werden geregistreerd, zien we een dergelijke tonusverhooving. Men heeft bij het beoordeelen van deze figuur met twee andere mogelijkheden rekening te houden. In de eerste plaats met de frequentie der hartactie; indien deze toeneemt, zoodat elke volgende kamersystole vroeger in de diastole van de voorgaande contractie begint dan met deze voorgaande contractie het geval was, zal de lijn, die in de curven de voetpunten der kamercontracties verbindt, gaan stijgen, maar er behoeft dan toch van een tonusverhooving geen sprake te zijn. In fig. 1 evenwel is het slagtempo gelijk gebleven, de kamer contraheert 14 maal in 20 sec. In de tweede plaats kan de lijn, die in de curven de voetpunten der kamercontracties verbindt, stijgen, doordat — ook bij gelijk gebleven slagtempo — elke contractie langer duurt dan de voorgaande, zoodat ook nu elke kamercontractie vroeger in de diastole der voorgaande contractie begint dan met

de voorafgaande systolen het geval was. Deze mogelijkheid is in de curven van fig. 1 niet uit te sluiten, daar in deze figuur de duur van de kamersystolen niet is te meten.

Fig. 2 geeft een voorbeeld van een zeer snel optredende verhooging van den tonus der kamerspier. Deze curven werden 5 min. na injectie van 0.5 mg adonis I geregistreerd. De lijn, die in fig. 2 de voetpunten der kamercontracties verbindt, stijgt snel; de kamersystolen worden kleiner, er ontstaat spontaan kamer-alternans en tenslotte staat de kamer vrijwel stil, terwijl de boezems blijven kloppen. In mijn aantekeningen over deze proef vond ik vermeld: „De tonus van de kamerpomp stijgt het eerst, de punt ziet wit en verslapt niet meer in diastole. Vanaf de punt schrijft de witte kleur over de kamer voort, bereikt het laatst de basis en dan staat de heele kamer stil in systole”. Wanneer systolische stilstand der kamer het gevolg was van adovern-injectie, was ze bijna zonder uitzondering blijvend. Na injectie van adonis I evenwel zag ik eenige malen, dat de systolische kamerstilstand slechts tijdelijk was en dat het hart langzaam terugkeerde naar het normale rythme, waarbij de vergiftigingsstadia in omgekeerde

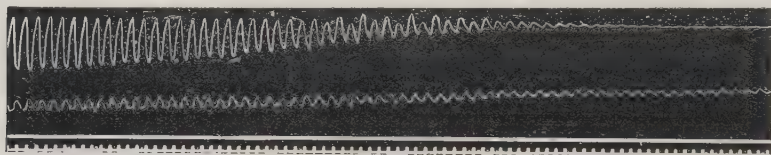


Fig. 2.

Drie min. na injectie van 0.5 mg. adonis I. Een voorbeeld van een snel toenemende tonusverhoging der kamerspier, zooals die na groote dosis der adonis-glucosiden geregeld optreedt en die na korten tijd voert tot kamerstilstand in systole. Als tusschenstadium treedt in deze curven kortdurende kameralternans op.

volgorde werden doorloopen. Bijzonderheden hierover vindt men beschreven bij fig. 53. Een minder sterke tonusverhoging, waarvan fig. 1 een voorbeeld geeft, ging in den regel vooraf aan kamer-arhythmie; zoo ontstond 65 min. na registratie van fig. 1 alternans van de kamer.

2. VERLANGZAMING VAN HET SLAGTEMPO.

Dat het slagtempo na injectie van adonis-paerparaten daalt, blijkt uit de volgende tabel, die ik uit 20 willekeurige curvenbladen samenstelde:

voor de vergiftiging				5 min. na de injectie	15—20 min. na de inj.						
22 systolen in 20 sec.				21 systolen in 20 sec.	20 $\frac{1}{2}$ systolen in 20 sec.						
18	..	..	..	16	..	..	..	12	..	..	..
13	..	..	..	15	..	..	..	12	..	..	..
20	..	..	..	19	..	..	..	17	..	..	..
25	..	..	..	25	..	..	..	21	..	..	..
15	..	..	..	14	..	..	..	14	..	..	..
17	..	..	..	16	..	..	..	10	..	..	..
18	..	..	..	18	..	..	..	15	..	..	..

16 systolen in 20 sec.	15 systolen in 20 sec.	11 systolen in 20 sec.
20 " " " "	19 " " " "	15 " " " "
19 " " " "	18 " " " "	16 " " " "
19 " " " "	17 " " " "	15 " " " "
17 " " " "	17 " " " "	15 " " " "
19 " " " "	17 " " " "	16 " " " "
18 " " " "	16 " " " "	14 " " " "
15 " " " "	14 " " " "	13 " " " "
18 " " " "	18 " " " "	13 " " " "
14 " " " "	14 " " " "	12 " " " "
20 " " " "	18 " " " "	11 " " " "
18 " " " "	16 " " " "	14 " " " "

Het was reeds in 1885 aan BUBNOFF bekend, dat na injectie van adonis-praeparaten bij den kikker de frequentie van de hartslagen daalt. MORDAGNE bevestigde dit in 1885 en daarna vermeldden vele schrijvers hetzelfde. Opmerkelijk is de waarneming van BUBNOFF, dat soms aan deze verlangzaming van het slagtempo een periode van sneller hartactie voorafgaat. Dit beschreven ook LÜRMANN en LAUER in 1952 voor het geïsoleerde kikkerhart. Uit bovenstaande tabel blijkt, dat bij het kikkerhart in situ na injectie van adonis-glucosiden het slagtempo daalt. Bij het interpreteren der mededeelingen van BUBNOFF en MORDAGNE moeten we bedenken, dat in hun tijd de kennis der onregelmatige hartactie nog zeer onvolledig was. Curven van BUBNOFF's proeven stonden niet tot mijn beschikking, maar bij het bestudeeren van de curven van MORDAGNE bleek mij, dat deze onderzoeker sprak van „langzamer slagtempo”, waar wij zouden spreken van gehalveerd kamerrhythme. Daarom lijkt het mij aannemelijk, te veronderstellen, dat BUBNOFF en MORDAGNE ook spraken van „langzamer slagtempo”, als het normale kamerrhythme geleidelijk overging in het gehalveerde rhythme van de kamer en verder, dat we BUBNOFF's mededeeling: „soms gaat aan deze verlangzaming van het slagtempo een periode van sneller hartactie vooraf” mogen interpreteren als een plotseligen overgang van het normale naar het gehalveerde rhythme van de kamer.

In mijn experimenten daalde de hoogte der kamercontracties na injectie van groote, toxische doses der adonis-glucosiden, ondanks het feit, dat het slagtempo langzamer werd. Na een kleine dosis der glucosiden werden de kamercontracties hoger; ik moet dit uitsluitend toeschrijven aan de daling van de frequentie der hartslagen, omdat ik geen curve kon vinden, waarop de hoogte der kamersystolen van beteekenis was gestegen, terwijl het slagtempo was gelijk gebleven.

5. VERLENGING VAN HET REFRACTAIRSTADIUM.

Bij een groot aantal proeven bepaalde ik de minimale sterkte van den inductieprikkel, die voor de vergiftiging aan de kamerbasis gegeven in het midden der diastole een kamerextrasystole deed ontstaan. Telkens weer bleef deze prikkel 10—50 min. na de injectie zonder uitwerking. Om een extrasystole op te wekken,

moest ik dan of denzelfden prikkel later in de diastole, eventueel in de kamerpauze, appliceren, of in het midden der diastole een sterkeren prikkel geven.

Van meer belang dan deze verminderde elektrische prikkelbaarheid der kamerspier is de verlenging van het refractairstadium van de kamerspier voor den normalen van de boezems komende impuls.

Dat dit het geval is blijkt uit de volgende proeven:

DASTRE en LANGENDORFF waren de eersten, die beschreven, dat men bij een niet-vergiftigd kikkerhart, door in het begin van de kamersystole een extraprikkel aan de boezems te geven, een extrapauze van de kamer kan doen ontstaan, welke niet door een extrasystole van de kamer wordt voorafgegaan. Dit experiment gelukt echter niet zeer vaak. In fig. 3 gelukt het bij den 1en, 2en en 3en uitslag van het prikkelsignaal naar boven. De boezemextrasystole vindt de kamer refractair, daardoor ontstaat geen kamerextrasystole. De op de boezemextrasystole volgende compensatoire pauze wordt hierdoor veroorzaakt, dat de

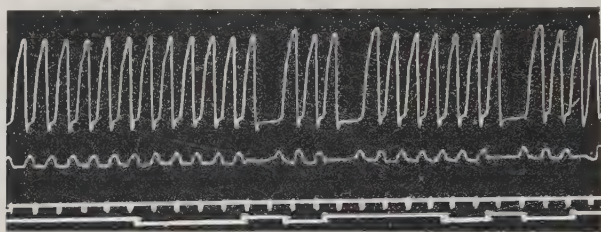


Fig. 3.

Niet vergiftigd hart. Bij den 1en, 2en en 3en uitslag van het prikkelsignaal naar boven wordt in het begin der kamersystole een extraprikkel gegeven aan de boezems, waardoor een periodische kamercontractie uitvalt. Na den 4en extraprikkel volgt op de boezemextrasystole een kamerextrasystole.

normale van den sinus komende „Erregung” botst op de door den extraprikkel opgewekte „Erregung”. Beide contractiegolven worden op elkaars refractairstadium uitgebluscht. Dat dit experiment niet vaak gelukt ligt voor de hand: prikkelt men te vroeg, dan is de boezemspier nog refractair, prikkelt men te laat, dan is de kamer niet meer refractair en wordt de boezemextrasystole gevolgd door een kamercontractie, zooals het geval is bij den 4en prikkel in fig. 3. Het experiment zal dus gemakkelijker gelukken, als het refractairstadium van de kamer is verlengd, zooals DE BOER heeft aangetoond. Dit is het geval na injectie van adonispraeparaten, hetgeen fig. 4 bewijst. De curven van deze figuur werden 12 min. na injectie van 0.05 mg adonis I geregistreerd. We zien, hoe bovengenoemde proef zes maal wordt herhaald, waardoor een kunstmatig gehalveerd rythme van de kamer wordt onderhouden.

Eveneens door elektrische prikkeling van de kamerbasis kan men een extrapauze zonder extrasystole van de kamer doen ontstaan. DE BOER toonde aan, dat ook voor het welslagen van dit experiment verlenging van het refractairstadium bevorderlijk is.

De curven van fig. 5 werden 156 min. na injectie van 0.028 cc adovern geregistreerd. Aan het einde van de diastole der 4e kamer-systole wordt een extraprikkel aan de kamerbasis gegeven. Door-

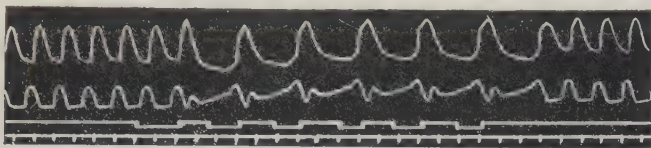


Fig. 4.

Twaalf min. na injectie van 0.05 mg. adonis I. Bij de opwaartsche uitslagen van het prikkel signaal wordt in het begin der kamercontractie een extraprikkel gegeven aan de boezems, waardoor een periodische kamercontractie uitvalt, zoodat een kunstmatig gehalveerd kamerrhythme wordt onderhouden.

dat de kamer op dit moment nog refractair is, ontstaat geen kamerextrasystole. De boezems worden echter door stroomlissen geprikkeld; de daardoor ontstaande „Erregung” plant zich voort van de atrio-ventriculair-groef naar den sinus venosus en botst op dien weg samen met de periodische „Erregung”, die van den sinus

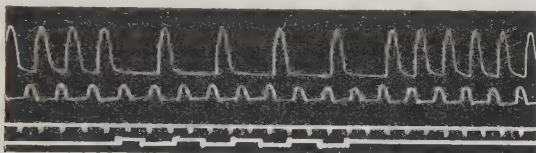


Fig. 5.

156 min. na injectie van 0.028 cc adovern. Bij de opwaartsche uitslagen van het prikkel signaal wordt aan het einde der diastole van de kamercontractie een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis, waardoor een periodische kamercontractie uitvalt. Er wordt op deze wijze een kunstmatig gehalveerd rhythme van de kamer onderhouden.

komt. De contractiegolven worden op elkaars refractairstadium uitgeblusht. Zoo bereikt één periodische impuls de kamer niet en valt een kamercontractie uit. Dit experiment wordt in fig. 5 vijf maal herhaald, zoodat een kunstmatig gehalveerd rhythme van de kamer wordt onderhouden.

De tonusverhooging, het langzamer slagtempo en de verlenging van het refractairstadium treden in het eerste vergiftigingsstadium geregeld op. De volgende afwijkingen in de kamerfunctie kon ik slechts enkele malen opwekken.

1. BIJZONDERE VORMEN VAN EXTRASYSTOLEN.

a. *Geïnterpoleerde extrasystolen.*

Alleen in het begin van het eerste vergiftigingsstadium kan men geïnterpoleerde extrasystolen van de kamer doen ontstaan. Hun aanwezigheid bewijst, dat het refractairstadium van de kamerspier nog niet van beteekenis is verlengd. In de curven van fig. 6,

die 20 min. na injectie van 0.014 cc adovern werden geregistreerd, zien we, dat bij den 3^{en}, 5^{en}, 6^{en} en 7^{en} electrischen prikkel, die aan de kamerbasis wordt gegeven, een geïnterpoleerde kamer-extrasystole ontstaat. Bij den 1^{en}, 2^{en}, 4^{en} en 8^{en} uitslag van het prikkelsignaal naar boven, ontstaat een kamerextrasystole, die

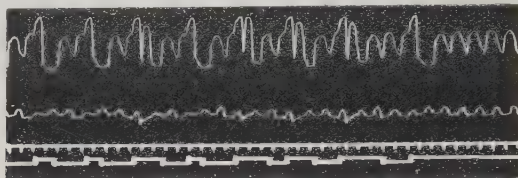


Fig. 6.

20 min. na injectie van 0.014 cc adovern. De 1^e, 2^e, 4^e en 8^e extraprikkel, die in het begin der diastole aan de kamerbasis wordt gegeven, veroorzaakt een kamerextrasystole, die door een compensatoire pauze wordt gevolgd. Bij den 3^{en}, 5^{en}, 6^{en} en 7^{en} extraprikkel ontstaat een geïnterpoleerde extrasystole van de kamer.

door een compensatoire pauze wordt gevolgd. Het is opmerkelijk, dat in fig. 6 de extrasystolen hoger zijn dan de normale, periodische kamercontracties.

We weten immers, dat volgens den regel, die in 1917 door DE BOER (12) werd geformuleerd, een systole grooter is, naarmate de voorafgaande pauze langer duurt en (of) de voorafgaande systole kleiner is. Aan de extrasystolen van fig. 6 nu, gaat een periodische kamercontractie vooraf en de extrasystole ontstaat in het begin der diastole van een periodische kamercontractie. We kunnen de hoogte der extrasystolen als volgt verklaren: Gedurende de systolen van het normale rythme was het hart sterk met bloed gevuld; de kamerspier moest zich tegen een abnormaal grooten weerstand in samentrekken; deze contracties waren meer isometrische dan isotonische contracties, de contractiehoogte was gering. Gedurende de extrasystolen evenwel was de kamer zeer weinig gevuld met bloed, ze ondervond daardoor tijdens

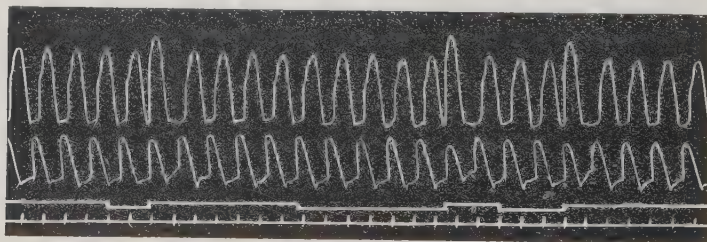


Fig. 7.

10 min. na injectie van 0.075 mg adonis I. Bij de uitslagen van het prikkelsignaal naar boven wordt aan het einde der diastole een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en ontstaat een kamerextrasystole, die hoger is dan een periodische kamercontractie.

de extrasystolen weinig weerstand; deze contracties waren meer isotonisch dan isometrisch, de contractiehoogte was groot. De laatste verklaring geldt ook voor de groote periodische kamersystolen, die onmiddellijk na een geïnterpoleerde systole optreden.

De curven van fig. 7, die 10 min. na injectie van 0.075 mg adonis I werden geregistreerd, verduidelijken in zeer eenvoudigen vorm de voorgaande redeneering. Het hart was gedurende de periodische kamercontracties sterk met bloed gevuld; gedurende de periodische kamersystolen was de hartspier bleek-rood van kleur, gedurende de extrasystolen zag de kamerspier wit.

Bij de extrasystolen van fig. 8 is nog een andere opmerking te maken. De curven van deze figuur werden 30 min. na injectie van 0.036 cc adovern geregistreerd; de prikkelelectrode stond in de atrio-ventriculair-groef. Bij den 2^{en} en 5^{en} uitslag van het prikkel-sig-naal naar boven ontstaat een extrasystole van de kamer, die onmiddellijk door een tweede kamercontractie wordt gevolgd. Dat we hier niet te maken hebben met een geïnterpoleerde extrasystole, volgt uit het feit, dat de kamercontractie, die op de extrasystole volgt, te vroeg komt om een periodische contractie te kunnen zijn. Twee verklaringen zijn hier mogelijk:

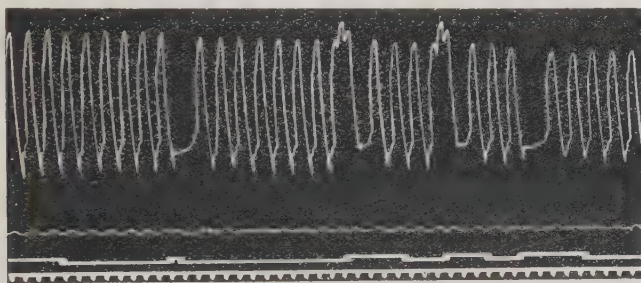


Fig. 8.

30 min. na injectie van 0.036 cc adovern. Bij den 1^{en} en 4^{en} uitslag van het prikkel-sig-naal naar boven wordt een extraprikkel gegeven in de atrio-ventriculair-groef; daardoor valt een periodische kamercontractie uit. Na den 2^{en} en na den 3^{en} extraprikkel ontstaan twee kamercontracties, die in den tekst worden verklaard.

1. de extrasystole is gefractionneerd;
2. na den extraprikkel in de atrio-ventriculair-groef ontstaat een extrasystole van de kamer en een extrasystole van de boezems. Doordat de kamerextrasystole zeer kort duurt, kan na afloop van deze systole de kamer nog door de boezemextrasystole tot contractie worden gebracht. Deze verklaring is m.i. de juiste.

b. *Gefractionneerde extrasystolen.*

Een duidelijk voorbeeld van een gefractionneerde of gedefor-meerde systole geeft fig. 9. De curven van deze figuur werden 15 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd; de prikkel-electrode stond aan de basis ventriculi. De inductie-prikkel, die

aan het einde der diastole der 12^e kamersystole aan de kamerbasis wordt gegeven, doet een gefractionneerde extrasystole ontstaan. Van de door DE BOER (15) in 1917 genoemde kenmerken van gefractionneerde systolen, vertoont deze contractie de volgende: de gefractionneerde systole is lager dan een normale kamercontractie; in de curve van deze contractie zien we een knik in de

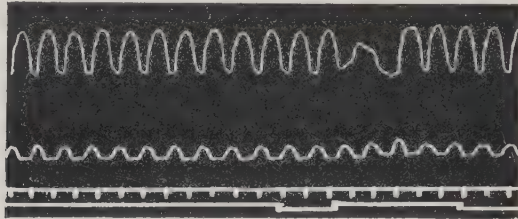


Fig. 9.

15 min. na injectie van 0.018 cc adovern. Bij den opwaartschen uitslag van het prikkel-sig-naal wordt in het einde der diastole van de 12^e kamercontractie aan de kamerbasis een extraprikkel gegeven, die een gefractionneerde extrasystole doet ontstaan.

stijgende lijn en een knik in de dalende lijn; de basis van de systole is verbreed en één periodische kamercontractie valt uit. De kamer biedt bij een dergelijke gefractionneerde contractie een hoogst karakteristiek beeld, doordat verschillende gedeelten der spier na elkaar tot contractie komen. Daarbij valt niet zoozeer het gecontraheerde spiergedeelte in het oog, als het deel, dat inactief blijft. Dit laatste deel namelijk wordt met bloed gevuld, puilt uit en heeft een donkerroode kleur, die scherp afsteekt tegen de bleke kleur van de omgevende, in contractietoestand verkeerende spiergedeelten. Een dergelijk gedeelte der hartspier, dat inactief blijft gedurende de contractie van de rest der kamer, werd het eerst duidelijk beschreven door DE BOER bij kameralternans en een „hernia” genoemd. Gedurende één kleine alternanssystole verandert zoo’n hernia niet van plaats, bij een gefractionneerde systole evenwel verplaatst zich de hernia; verschillende gedeelten der hartspier contraheeren na elkaar, totdat ten slotte de contractiegolf stoot op een nog refractair deel van de kamer en de kamer in diastole overgaat. Volgens DE BOER (15) berust dit verschijnsel op een verschillende duur van het refractairstadium in de verschillende spiergedeelten. Het is verder in dit verband van fundamenteel belang, dat DE BOER (22) in 1928 heeft bewezen, dat door een spiergedeelte, hetwelk in contractie is, prikkels worden uitgezonden, die aangrenzende spiergedeelten tot contractie kunnen brengen. Gefractionneerde systolen nu, die in het tweede vergiftigingsstadium spontaan optreden, ontstaan tijdens het eerste stadium der vergiftiging alleen na een extraprikkel, die gegeven wordt korten tijd na afloop van een kamercontractie, zooals in fig. 9 het geval is. Dit bewijst, dat in het eerste vergiftigingsstadium de kamerspier in het einde der diastole in een gefractionneerden toestand kan verkeer; het

herstel tijdens elke pauze is echter nog voldoende; daardoor ontstaat in het eerste vergiftigingsstadium na elken periodischen impuls een gecoördineerde contractie van de kamer.

Ik heb met nadruk gewezen op dezen gefractionneerden toestand van de hartspier in het einde der diastole tijdens het eerste vergiftigingsstadium, omdat het mij gelukte door verwarming van den sinus venosus kamerfibrilleeren te doen ontstaan.

2. KAMERFIBRILLEEREN.

De curven van fig. 10 werden 15 min. na injectie van 0.04 cc adovern geregistreerd. De kamer verkeert in het begin van fig. 10 in het eerste vergiftigingsstadium: op elke boezemsystole volgt een normale kamercontractie. Na de 7^e normale kamersystole in fig. 10 wordt warm water gespoten op den sinus venosus en plotseling stijgt de frequentie der boezemcontracties. De kamer kan dit snelle tempo niet met normale contracties volgen; er ontstaan 4 onregelmatige kamersystolen, die overeenkomen met 5 boezemsystolen, dan treedt kortdurend kamerfibrilleeren op.

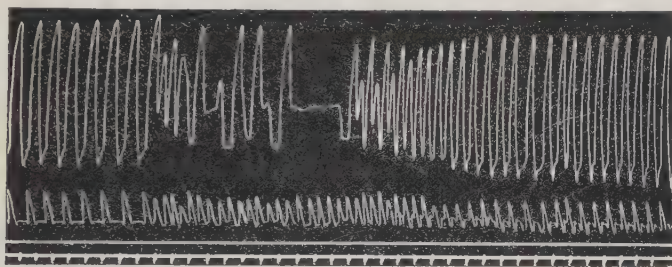


Fig. 10.

15 min. na injectie van 0.04 cc adovern. Na de 7^e kamercontractie wordt de sinus venosus verwarmd en stijgt de frequentie der hartslagen. Na de 12^e kamercontractie ontstaat kortdurend fibrilleeren, na de 16^e kamercontractie ontstaat kamerfibrilleeren, dat gedurende vijf sinusperioden blijft bestaan. Na de postundulatoire pauze treedt kameralternans op, die na acht systolen plaats maakt voor normale kamercontracties.

Na de 16^e kamercontractie ontstaat kamerfibrilleeren, dat gedurende 5 sinusperioden blijft bestaan. Dan treedt na een korte postundulatoire pauze kortdurende alternans van de kamer op, die door normale systolen wordt gevolgd. Door de verwarming van den sinus venosus is het eerste vergiftigingsstadium overgezet in het tweede vergiftigingsstadium (vgl. ook het op pag. 55 geciteerde).

In 1920 heeft DE BOER (18) verband gelegd tusschen gefractionneerde systolen van de kamer en kamerfibrilleeren. Hij zag, dat de kamer van een kikkerhart na een extraprikkel in de atrio-ventriculair-groefte alleen dan een gefractionneerde extrasystole gaf of tot fibrilleeren was te brengen, als de prikkel onmiddellijk na afloop van het refractairstadium werd geapliceerd. „De metabole toestand van de spier is dan nog slecht; na den extraprikkel contraheert slechts een deel van de kamer, dan volgt na

een lang latent stadium een ander deel, dan een derde gedeelte, etc. Zoo doorloopt de „Erregung” de kamer in étapes. Het duurt eenigen tijd voor de „Erregung” de heele kamer heeft doorloopen en als ze haar uitgangspunt weer bereikt, is dit niet meer refractair en doorloopt de „Erregung” de kamer nogmaals in étapes. Dit duurt zoolang, tot de „Erregung” stoot op een gebied, dat nog refractair is. Dan houdt het fibrilleeren op en begint de postundulatoire pauze”.

Mijn curven zijn dus geheel in overeenstemming met deze zienswijze: uit fig. 4 en 5 bleek, dat in het eerste vergiftigingsstadium het refractairstadium van de kamer zoowel voor electriche prikkels als voor den physiologischen impuls is verlengd. Uit fig. 9 bleek, dat tijdens het eerste vergiftigingsstadium de kamerspier aan het einde der diastole in een gefractionneerden toestand kan verkeeren. In fig. 10 zien we kamerfibrilleeren ontstaan, wanneer door versnelling van het slagtempo de normale, periodische impuls onmiddellijk na afloop van het (verlengde) refractairstadium de kamerspier bereikt.

5. A.-V.-RHYTHME.

Bij zijn onderzoekingen over de werking van convallamarine zag VAN DER ZIJPP (148) aan het einde van het 2^e en in het 5^e vergiftigingsstadium spontaan het A.-V.-rhythme ontstaan, wanneer de frequentie der hartslagen zeer langzaam was. Het A.-V.-rhythme kan na injectie van adonis-praeparaten reeds in het eerste vergiftigingsstadium optreden. DE BOER (15) schreef in 1917: „— toute l'image d'intoxication de la digitale est exclusivement une conséquence du rapport défectueux entre la durée du stade réfractaire total du ventricule et la durée des périodes du sinus” — „la toxicité de la digitale et des substances analogues est une notion toute relative et est régié entièrement par la fréquence des

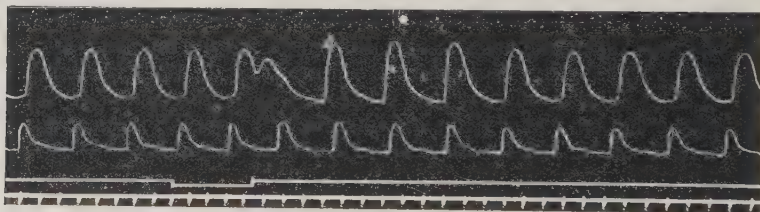


Fig. 11.

Vergiftiging met adovern. In het midden der diastole van de vijfde kamercontractie wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en ontstaat een extrasystole van de kamer. In de compensatoire pauze treedt het A.-V.-rhythme op; dit gaat na 4 contracties spontaan in het normale rhythme over.

impulsions du sinus.” Zoo zag ik herhaaldelijk, dat na injectie van adonis-praeparaten arhythmie uitbleef, wanneer het slagtempo langzaam was. Dit was het geval in het experiment, waarvan fig. 11 eenige curven weergeeft. 75 min. voor de registratie van fig. 11 injiciëerde ik 0.04 cc adovern en, daar arhythmie uitbleef, 50 min. later nogmaals 0.08 cc. Toen ontstond kameralter-

nans, die afwisselde met het zeer langzame normale rythme. Deze zeer lage frequentie der hartactie maakt het mogelijk, dat het langzame A.-V.-rythme optreedt, speciaal wanneer men kunstmatig de hartpauze nog verlengt, zooals in fig. 11 het geval is. Hier wordt door een extraprikkel aan de kamerbasis een kamerextrasystole opgewekt, die door een compensatoire pauze wordt gevolgd. Tijdens deze langdurende pauze kunnen de A.-V.-centra de leiding van den hartslag nemen. Deze centra zenden in geringer frequentie impulsen uit dan de sinusknoop. In het einde van de compensatoire pauze treedt daarom het A.-V.-rythme op. De boezemcontracties echter volgen steeds vlugger op de kamercontracties en in de laatste 4 systolen van fig. 11 is

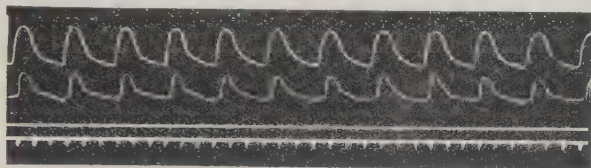


Fig. 12.

Vergiftiging met adovern. De curven van deze figuur geven een voorbeeld van een A.-V.-rythme, dat gedurende langeren tijd blijft bestaan.

het normale rythme weer aanwezig. In de curven van fig. 12, die 5 min. na die van fig. 11 werden geregistreerd, zien we, dat het A.-V.-rythme langeren tijd kan blijven bestaan. Het A.-V.-rythme werd hier op dezelfde wijze opgewekt als in de curven van fig. 11 en bleef gedurende 2 min. bestaan.

EERSTE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE BOEZEMS.

We hebben gezien, dat in het eerste vergiftigingsstadium van de kamer de frequentie der hartslagen afneemt. Dit geldt voor alle hartafdeelingen. De tabel op pag. 25 is dus ook op de boezems van toepassing. Behalve deze afname van de frequentie der boezemcontracties doen zich in het eerste vergiftigingsstadium van de boezems geen bijzonderheden voor.

TWEDE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE KAMER.

Kameralternans.

Het tweede vergiftigingsstadium van de kamer begint meestal met kameralternans. Na injectie van een kleine dosis der adonisglucosiden kan deze alternans langen tijd blijven bestaan. Ze wisselt dan vaak spontaan af met normale kamercontracties; een voorbeeld hiervan geeft fig. 13. De curven van deze figuur werden 15 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd. In het begin van fig. 13 bestaat kameralternans, die na acht systolen spontaan verdwijnt en door normale kamercontracties wordt gevolgd. De vijfde van deze contracties is iets kleiner dan de vierde en de zesde; bij de elfde contractie is weer een duidelijke alternans aanwezig. Wanneer de groote en de kleine alternanssystolen zooveel in hoogte verschillen als in fig. 13, bestaat meestal partiële asystolie gedurende de kleine systolen van den alternans. Zoo zag

ik bij het registreren van de curven van fig. 13 gedurende de kleine alternanssystolen een hernia aan de kamerbasis. Volgens DE BOER (15) moeten we ons voorstellen, dat voor dit gedeelte van de kamerbasis het totale refractairstadium langer duurt dan

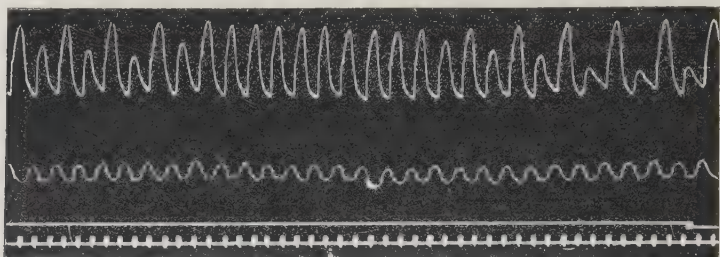


Fig. 13.

15 min. na injectie van 0.018 cc adovern. Na 8 alternanssystolen treden normale kamercontracties op, daarna ontstaat geleidelijk weer kameralternans.

één sinusperiode, of, zooals DE BOER het uitdrukt, de relatieve duur van het refractairstadium — d.i.

$$\frac{\text{de duur van het totale refractairstadium}}{\text{de duur van één sinusperiode}}$$

is grooter dan 1.

Na injectie van adonis-praeparaten zag ik vaker een hernia aan de kamerpunt dan aan de kamerbasis. Voor het vraagstuk der prikkelgeleiding in de kamerspier is van belang, dat na adonis-praeparaten nooit de gehele kamerbasis, doch altijd slechts een gedeelte van de kamerbasis een hernia vormt. VAN DER ZIJPP (148) zag bij zijn experimenten met convallamarine ook nooit een hernia, die de gehele kamerbasis besloeg. Deze waarnemingen pleiten voor de opvatting van DE BOER (21), dat bij de kamer van het kikkerhart de „Erregung” verloopt van de basis naar de apex en tegen de meening van LEWIS (87), dat de „Erregung” in het midden van de kamer begint en van daar zich voortplant naar de basis en naar de hartpunt.

Het voorkomen van herniae bewijst, dat op een bepaald moment de stofwisselingsprocessen in de verschillende gedeelten der kamerspier niet dezelfde zijn. DE BOER spreekt dan van een „gefractionneerden toestand der kamerspier”. Op pag. 31 heb ik aangetoond, dat deze gefractionneerde toestand in het einde der diastole tijdens het eerste vergiftigingsstadium aanwezig kan zijn. De kamerspier kan zich echter gedurende de rest der hartpauze nog voldoende herstellen, zoodat dan na elken periodischen impuls een normale kamercontractie ontstaat. In het tweede vergiftigingsstadium evenwel is het herstel der kamerspier tijdens elke normale hartpauze niet meer voldoende. Bij kameralternans met partiële asystolie treft elke tweede periodische impuls de kamerspier aan in een gefractionneerden toestand.

Door een extraprikkel te geven aan de kamerbasis kan men alternans doen ontstaan, zooals fig. 14 aantoont. De curven van

deze figuur werden 56 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd. De extraprikkel, die aan het einde der diastole van de vierde kamercontractie in fig. 14 aan de kamerbasis wordt gegeven, vindt de kamer in een gefractionneerden toestand en brengt slechts een deel van de kamer tot contractie. Tijdens de compensatoire pauze kan de

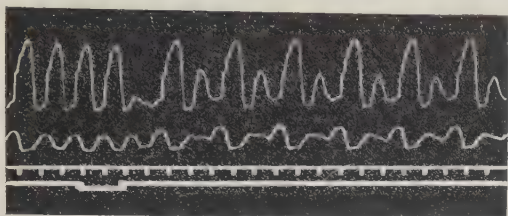


Fig. 14.

56 min. na injectie van 0.018 cc adovern. Aan het einde der diastole van de 4e kamercontractie wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en ontstaat een kleine extrasystole van de kamer. Na de compensatoire pauze treedt kameralternans op.

stand als de volgende periodische impuls aankomt en slechts een deel van de kamer komt tot contractie. Op deze wijze ontstaat kameralternans. Gedurende de kleine alternanssystolen zag ik een hernia aan de kamerbasis. De boezems vertoonden na den extraprikkel een pseudo-alternans, die veroorzaakt wordt door de mechanische verhoudingen van de registratie.

In fig. 15 zien we, dat na een extraprikkel de alternans kan

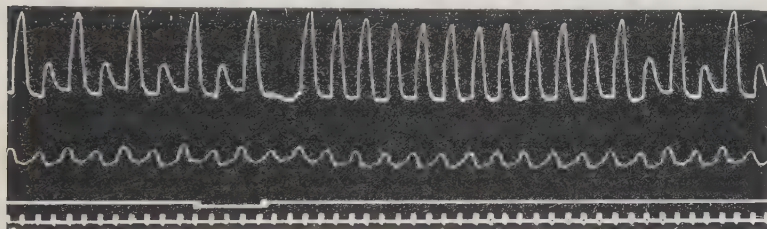


Fig. 15.

48 min. na injectie van 0.018 cc adovern. In het begin van deze figuur bestaat kameralternans; bij de kleine alternanssystolen zag ik een hernia aan de kamerpunt. Aan het einde der diastole van de 9e kamercontractie wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis, waardoor een periodische kamercontractie uitvalt. Na de verlengde kamerpauze treden normale kamercontracties op; na zes normale systolen ontstaat geleidelijk kameralternans.

verdwijnen. De curven van fig. 15 werden 48 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd. In het begin der figuur bestaat kameralternans; bij de kleine alternanssystolen zag ik een hernia aan de kamerpunt. De extraprikkel, die aan het einde der diastole van de negende kamersystole aan de kamerbasis wordt gegeven,

veroorzaakt een extrapauze van de kamer. De kamerspier kan zich tijdens de verlengde pauze in hooge mate herstellen, de eerste zes kamersystolen, die op de extrapauze volgen, zijn normale contracties, de hernia is verdwenen. Daarna ontstaat geleidelijk weer kameralternans, en treedt ook de hernia weer op gedurende



Fig. 16.
11 min. na injectie van 0.04 cc adovern. De tonus van de kamerspier is verhoogd. Na een verlengde pauze, die door spontanen uitval van een boezem- en een kamercontractie wordt veroorzaakt, is de volgende kamercontractie verhoogd.

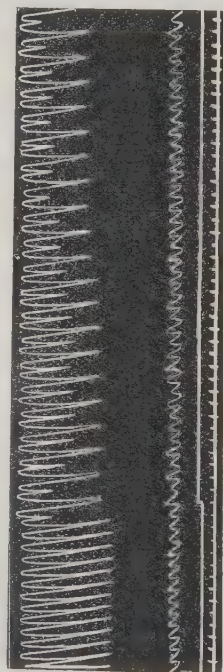


Fig. 17.
5 min. na injectie van 0.018 cc adovern. In het begin der diastole van de 12e kamercontractie wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en ontstaat een „Fuszpunktalternans“. Gedurende dezen kameralternans vertoonen de boezems een pseudo-alternans.

de kleine alternanssystolen.

Ook fig. 16 illustreert, hoe groot de beteekenis van één verlengde pauze is, voor het herstel der kamerspier. De curven van fig. 16 werden 11 min. na injectie van 0.04 cc adovern geregistreerd. De

tonus van de kamerspier was sterk toegenomen, de kamersystolen waren laag. Na één verlengde kamerpauze, die door spontanen uitval van een boezem- en kamercontractie werd veroorzaakt, was de eerstvolgende kamercontractie sterk verhoogd.

De curven van fig. 15, 14 en 15 geven een voorbeeld van wat KISCH (77) noemt een „Gipfelalternans”. Een voorbeeld van een „Fuszpunktalternans” geeft fig. 17. De curven van deze figuur werden 5 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd. In het begin der diastole van de 12^e kamersystole in fig. 17 werd een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis, waardoor alternans ontstond. We zien in fig. 17 een pseudo-alternans van de boezems, die door de mechanische verhoudingen tijdens de registratie werd veroorzaakt.

De curven van fig. 18 werden 5 min. na injectie van 0.01 cc

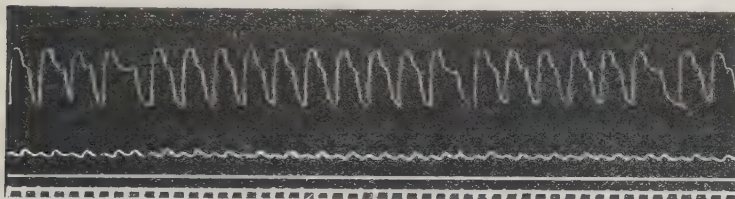


Fig. 18.

5 min. na injectie van 0.01 cc adovern. Voorbeeld van kameralternans, waarvan de tweede alternanssystole zeer laag is. Na de 2^e, 4^e, 14^e en 20^e groote alternanssystole ontstaat kortdurend kamerfibrilleeren.

adovern geregistreerd. Ze geven een voorbeeld van een kameralternans, bij welke de kleine alternanssystole zeer laag is. Gedurende deze kleine systolen zag ik een hernia aan de kamerbasis. Het feit, dat de kleine alternanssystolen zeer onvolledig zijn, wijst erop, dat ze ontstaan korten tijd na afloop van het refractairstadium van dat deel der kamerspier, dat bij deze systolen tot contractie komt. Het is opvallend, dat na de 2^e, 4^e, 14^e en 20^e groote alternanssystole kortdurend kamerfibrilleeren optreedt. De curven van fig. 18 herinneren ons aan de op pag. 32 genoemde experimenten van DE BOER.

De alternans van fig. 19 werd 64 min. na injectie van 0.08 cc adonigeen geregistreerd en ontstond na een compensatoire pauze. Het zeer bijzondere aspect van dezen alternans verdient eenige nadere toelichting. We weten uit het onderzoek van HOFF-

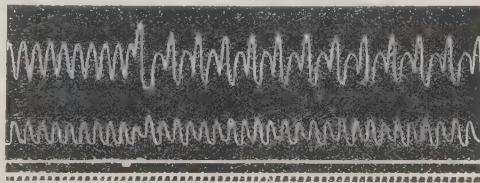


Fig. 19.

64 min. na injectie van 0.08 cc adonigeen. In het begin der diastole van de 9^e kamercontractie wordt een extraprikkel aan de kamerbasis gegeven en ontstaat een kamerextrasystole, die hooger is dan een periodische kamercontractie. Na de compensatoire pauze ontstaat kameralternans.

MANN (149), dat na een compensatoire pauze dikwijls alternans te voorschijn komt. DE BOER (150) bevestigde dit en vond tevens, dat bij dezen alternans bijna nooit partiële asystolie gedurende de kleine alternanssystolen aanwezig was. Het bijzondere van den alternans van fig. 19 bestaat hierin, dat de kleine alternanssystolen hooger zijn dan de groote. Deze bijzonderheid vond DE BOER bij zijn alternanscurven, die ontstonden na vergiftiging van het kikkerhart met antiarine en zijn verklaring is ook geldig voor de curven van fig. 19. Immers gedurende de kleine alternanssystolen van fig. 19 is de kamer geheel of bijna geheel leeg en vindt de registratie onder meer isotonische verhoudingen plaats, waardoor de hoogte der curven toeneemt. Bij de groote alternanssystolen echter is de kamer sterk met bloed gevuld en vindt de registratie onder meer isometrische verhoudingen plaats, waardoor de hoogte afneemt.

Niet alleen de kleine alternanssystolen, ook de groote systolen van den alternans kunnen contracties zijn met partiële asystolie. Dit was het geval in de curven van fig. 20, die 120 min. na injectie van 0.018 cc adovern werden geregistreerd. In het begin van fig. 20

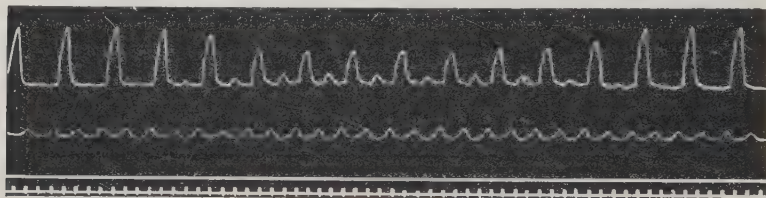


Fig. 20.

120 min. na injectie van 0.018 cc adovern. Na 4 contracties gaat het gehalveerde kamerrhythme over in kameralternans, die weer spontaan in het gehalveerde kamerrhythme overgaat. De groote en de kleine alternanssystolen in deze figuur zijn contracties met partiële asystolie (door inspectie vastgesteld).

is het gehalveerde kamerrhythme aanwezig, dat spontaan overgaat in kameralternans. De kameralternans gaat spontaan over in het gehalveerde kamerrhythme. Gedurende de groote alternanssystolen zag ik een hernia aan de kamerpunt; bij de kleine alternanssystolen contraheerde een gedeelte van de kamerbasis en was de rest der kamerspier als het ware één groote hernia.

De suspensiecurve van een contractie met partiële asystolie is niet altijd lager dan de curve van een normale kamercontractie; DE BOER (17) zag bij zijn experimenten met antiarine, dat ze zelfs hooger kan zijn dan de curve van een normale kamercontractie, hij verklaarde dit als volgt: „Wanneer een gedeelte van de kamerbasis inactief blijft, heeft dit op de hoogte van de suspensiecurve geen invloed. Immers, de rest van de kamerbasis, het geheele middelste deel der kamerspier en de geheele kamerpunt contraheeren, m.a.w. een breede spierband, die de geheele lengte van de kamer inneemt. Dat is voldoende om een suspensiecurve van normale hoogte te doen ontstaan. De hoogte van de curve wordt echter indirect beïnvloed door de asystolie van het basis-

gedeelte. Dit wordt namelijk passief met bloed gevuld en aanzienlijk gedilateerd. Daardoor wordt de afstand tusschen punt en basis kleiner, waardoor de hoogte van de suspensiecurve toeneemt". Deze verklaring geldt ook voor de curven van fig. 21, die 65 min. na injectie van 0.04 cc adonigeen werden geregistreerd. In het begin van fig. 21 pulseert de kamer in een bigeminie; daarop volgt een contractie in het gehalveerde kamerrhythme; daarna komt weer een bigeminusgroep. De eerste systole van elke bigeminusgroep

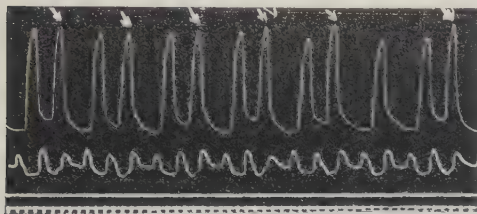


Fig. 21.

65 min. na injectie van 0.04 cc adonigeen. Er bestaat bigeminie van de kamer; elke tweede bigeminusslag is een contractie met partiële asystolie. De 1e, 4e, 5e en 6e van deze systolen zijn hoger dan een normale kamercontractie. De 11e kamercontractie is een contractie in het gehalveerde kamerrhythme.

van elke bigeminusgroep was — evenals de contractie in het gehalveerde kamerrhythme — een normale kamersystole. Gedurende elke tweede systole van een bigeminusgroep zag ik een hernia ventraal aan de kamerbasis. Deze contracties met partiële asystolie duidde ik gedurende de registratie met een pijltje aan. De 1e, 4e, 5e en 6e van deze met een pijltje aangegeven systolen zijn duidelijk hoger dan een normale kamercontractie.

Bij het registreeren van de curven van fig. 22 zag

ik, dat gedurende vele opeenvolgende contracties een gedeelte van de kamer inactief kan blijven. 73 min. voor het registreeren van deze curven werd 1 mg adonis II geïnjecteerd en 28 min. later nog 1.5 mg. Gedurende de kamersystolen van fig. 22 contraheerde alleen het dorsale gedeelte van de kamerbasis, de rest van de kamer bleef inactief.

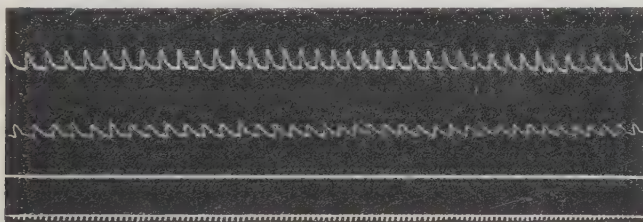


Fig. 22.

Vergiftiging met adonis II. Alle kamersystolen zijn contracties met partiële asystolie; alleen het dorsale gedeelte van de kamerbasis kwam bij deze systolen tot contractie.

De curven van fig. 23 werden 30 min. na de curven van fig. 22 geregistreerd. De hoge kamersystolen waren normale contracties, bij de andere systolen bestond een hernia aan de punt of een hernia dorsaal aan de basis. Behalve in het midden van fig. 23 zien we in deze curven groepen van drie kamersystolen, waarvan

de eerste contractie hoog is, de tweede lager dan de eerste, de derde weer kleiner dan de tweede. Dit herinnert aan het verschijnsel van „periodisch inäquale Herztätigkeit”, dat in 1932 door DE BOER (24) werd beschreven, het is evenwel niet hetzelfde. DE BOER immers heeft er nadrukkelijk op gewezen, dat we alleen dan van „periodisch inäquale Herztätigkeit” mogen spreken, als elke kamersystole ontstaat na een normale, periodische boezemsystole. Dit nu is in de curven van fig. 23 niet het geval. Bij elke groep

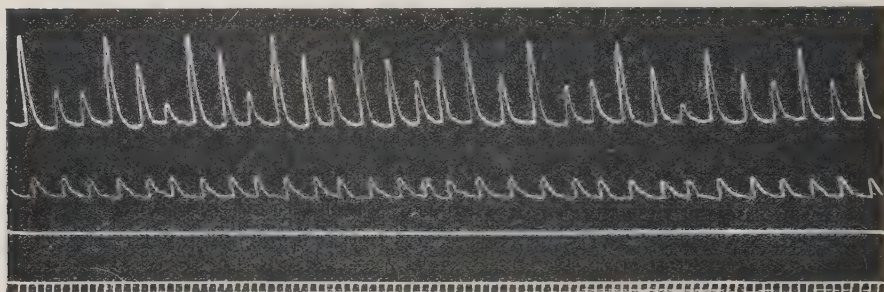


Fig. 23.

30 min. na de curven van fig. 22. Voor de verklaring raadplege men den tekst.

van drie, in grootte afnemende, kamersystolen volgt elke derde kamersystole op een vervroegde boezemsystole. Daardoor is de pauze, die aan deze derde kamersystole voorafgaat verkort, het herstel van de kamerspier is zeer onvolledig en de volgende kamersystole blijft laag.

GEFRACTIONNEERDE SYSTOLEN.

Het typische beeld, dat de kamer bij inspectie biedt gedurende een gefractionneerde systole, werd beschreven op pag. 31. Gefractionneerde systolen treden dikwijls op in het tweede vergiftigingsstadium.

Bij zijn beschrijving van gefractionneerde systolen vermeldde DE BOER (15), dat na een gefractionneerde systole een periodische kamercontractie uitvalt (vgl. ook fig. 9). De kamerpauze, die op een gefractionneerde systole volgt, is daardoor verlengd. Het gevolg van deze verlenging der kamerpauze is tweeledig:

Aan den eenen kant herstelt de kamerspier zich beter. Zoo kan na een gefractionneerde systole kameralternans verdwijnen en door normale kamercontracties worden gevolgd. Fig. 24 geeft hiervan een voorbeeld. De curven van deze figuur werden 162 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd. Gedurende de kleine alternanssystolen in het begin van fig. 24 zag ik

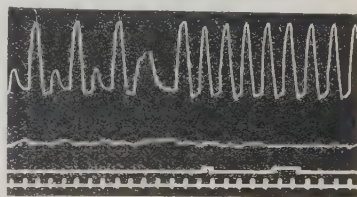


Fig. 24.

Vergiftiging met adovern. In het begin der figuur bestaat kameralternans, de 7e kamercontractie is een gefractionneerde systole, ze wordt door normale kamersystolen gevolgd. De prikkels hebben geen effect.

een hernia aan de kamerbasis. De prikkels hebben geen effect.

Aan den anderen kant neemt tengevolge van de verlengde kamerpauze de duur van de volgende kamersystole toe; het periodisch refractairstadium van deze systole is verlengd. Wanneer deze toename van het periodisch refractairstadium overweegt over de — door het betere herstel gedurende de verlengde pauze veroorzaakte — afname van het residu-refractairstadium, wordt de duur van het totale refractairstadium langer. Zoo gauw nu de duur van het totale refractairstadium langer is dan de duur van één sinusperiode, treedt het gehalveerde kamerrhythme op. Dit is het geval in de

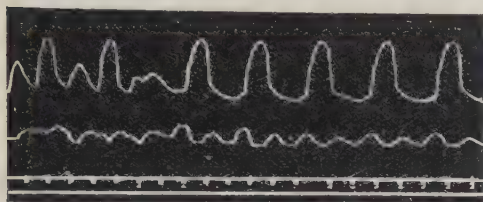


Fig. 25.

Vergiftiging met adovern. In het begin der figuur bestaat kameralternans, de 5e kamercontractie is een gefractioneerde systole, daarna ontstaat het gehalveerde kamerrhythme.

curven van fig. 25, die 29 min. na injectie van 0.018 cc adovern werden geregistreerd. Gedurende de kleine alternanssystolen in het begin van fig. 25 zag ik een hernia aan de kamerbasis.

Een eigenaardig beeld vertoont fig. 26. De curven van deze figuur werden 60 min. na injectie van 0.013 cc adovern geregistreerd. In het begin der figuur

bestaat bigeminie van de kamer, elke tweede bigeminuscontractie is gefractionneerd. Na 11 paren bigeminusslagen treedt spontaan kameralternans op, welke na 8 systolen weer spontaan in bigeminie overgaat. Ook bij deze laatste bigeminie is elke tweede systole gefractionneerd. De curven van fig 26 doen denken aan de ver-

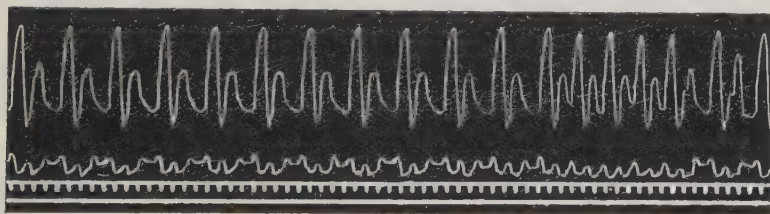


Fig. 26.

Vergiftiging met adovern. In het begin der figuur bestaat bigeminie van de kamer, elke tweede bigeminusslag is een gefractionneerde systole. Na 11 paar bigeminusslagen ontstaat spontaan kameralternans, daarna treedt de bigeminie weer op.

warring van de begrippen „pulsus alternans” en „pulsus bigeminus”, waarover KISCH (77) in 1932 uitvoerig schreef. Deze begripsverwarring ontstond in de eerste plaats, doordat men vroeger de begrippen alternans en bigeminus niet scherp van elkaar scheidde en ten tweede — en dat is tegenwoordig nog vaak het

geval — doordat men met den term pols of pulsus nu eens den peripheren pols bedoelde en dan weer de afwijking in de hartfunctie zelve. Wat dit laatste betreft zal men goed doen met het voorbeeld te volgen van KISCH, die schreef: „Im folgenden wird der Ausdruck Puls oder Pulsus von mir nur von den Gefäßen verwendet werden und die Tätigkeit des Herzens als Herzschlag bezeichnet“. KISCH gaf de volgende definitie van alternans: „Unter Herzalternans ist der regelmässige Wechsel im bio-energetischen Geschehen am Herzen bei je zwei aufeinanderfolgenden Herzkontraktionen zu verstehen, der nicht durch den regelmässigen Wechsel des zeitlichen Abstandes der einzelnen Kontraktionen bedingt ist.“ Een definitie van het begrip bigeminie vond ik bij KISCH niet. In de kliniek bedoelt men met de uitdrukking bigeminie veelal die wijze van groepvorming, waarbij elke groep bestaat uit twee systolen, waarvan de eerste een periodische kamercontractie is en de tweede een extrasystole. In de publicaties van DE BOER is het begrip bigeminie ruimer genomen, hier wordt een groepvorming, waarbij elke groep uit twee periodische kamercontracties bestaat en die ontstaat door uitval van elke derde periodische kamercontractie, eveneens bigeminie genoemd. In het bovenstaande heb ik de uitdrukking bigeminie ook gebruikt voor groepen van twee kamercontracties, waarvan de eerste contractie een normale, periodische kamersystole was en de tweede een gefractionneerde systole en waarbij de groepvorming tot stand kwam door het uitvallen van elke derde periodische kamercontractie.

Ik zal de uitdrukking bigeminie gebruiken voor elke arhythmie, waarbij de contracties optreden in groepen van twee en waar we niet te maken hebben met een uit twee systolen bestaande groep van LUCIANI. Volgens deze opvatting is het klinische begrip bigeminie dus slechts een bepaalde vorm van bigeminie, die men ter onderscheiding van andere vormen van bigeminie zeer goed den „extrasystolischen vorm van bigeminie“ of „extrasystolische bigeminie“ zou kunnen noemen.

ABORTIEFSYSTOLEN.

DE BOER (13) veronderstelde in 1917, dat er verband bestaat tusschen de vulling van de kamer en het optreden van abortiefsystolen. Hij nam waar, dat bij vergiftiging met digitalis het hart met bloed overvuld was en vaak abortiefsystolen optraden, dat bij vergiftiging met veratrine het hart abnormaal weinig met bloed gevuld was en abortiefsystolen uitbleven. Bij vergiftiging met adonis is, evenals bij digitalis-intoxicatie, het hart met bloed overvuld en treden vaak abortiefsystolen op. Bij het bespreken van fig. 6, fig. 7 en fig. 19 wees ik reeds op de toegenomen diastolische kamervulling. In de curven van fig. 20 ziet men tusschen de eerste vier contracties in het gehalveerde rhythmie abortiefsystolen optreden. Na injectie van adonis-praeparaten komen zeer dikwijls abortiefsystolen voor wanneer kameralternans geleidelijk overgaat in het gehalveerde kamerrhythmie. We zien dan, dat de kleine alternanssystole hoe langer hoe kleiner wordt en dat de hernia, die gedurende de kleine alternanssystole bestaat, steeds in grootte

toeneemt, totdat tenslotte na elke normale periodische kamercontractie nog slechts een deel van de kamerbasis tot contractie komt en de rest van de kamerspier één groote hernia is. Dit zag ik bijv. bij het registreeren van de curven van fig. 27, 52 min. na injectie van 0.028 cc adovern. In het begin van fig. 27 bestaat kameralternans, gedurende de kleine alternanssystolen zag ik een hernia aan de kamerpunt. Deze hernia nam geleidelijk in grootte toe, de 8e, 10e en 12e kamercontractie in fig. 27 kunnen we abortiefsystolen noemen. Merkwaardig is nu, dat de laatste abortiefsystole niet wordt gevolgd door een normale contractie in het gehalveerde rythme van de kamer, maar door een zeer kleine abortiefsystole, die in de curve nog juist zichtbaar is. Dit verschijnsel kan op 2 manieren worden verklaard:

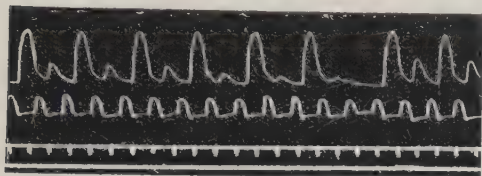


Fig. 27.

Vergiftiging met adovern. De kleine systole van den kameralternans, die in het begin der figuur aanwezig is, wordt bij de volgende contracties steeds kleiner. De 8e, 10e en 12e kamercontractie zijn abortiefsystolen. Na de 3e abortiefsystole valt spontaan een normale kamercontractie uit. Daarna treedt weer alternans op, de kleine alternanssystole is grooter dan in het begin der figuur.

In de eerste plaats is het mogelijk, dat het refractairstadium van de kamerpunt, dat gedurende de eerste 10 systolen van fig. 27 langer duurde dan één sinusperiode, geleidelijk langer is geworden en dat bij de 11e kamercontractie het refractairstadium van de kamerpunt juist langer duurt dan twee sinusperioden, terwijl het refractairstadium van het grootste deel der kamerbasis bij de 12e contractie van fig. 27 juist langer duurt dan één sinusperiode. Zoo kan na de 13e boezemsystole slechts een zeer klein gedeelte van de kamerbasis tot contractie komen.

In de tweede plaats is het mogelijk, dat gedurende de 13e kamercontractie de kamerpunt niet meer refractair is, terwijl het grootste deel der kamerbasis nog wel refractair is. Het zeer kleine gedeelte der kamerbasis, dat tot contractie komt, kan door een zône van refractair spierweefsel zijn gescheiden van de kamerpunt, zoodat de punt, hoewel ze niet meer refractair is, niet tot contractie kan komen, doordat de prikkels, die van het kleine, in contractietoestand verkeerende deel der basis uitgaan, op het refractairstadium van de rest der kamerbasis worden uitgebluscht en daardoor de kamerpunt niet bereiken.

Door electriche prikkeling van de hartpunt is uit te maken, welke van deze twee verklaringen de juiste is; ik bezit hierover evenwel geen gegevens.

In de verlengde pauze, die op de 13e kamercontractie volgt, herstelt zich de kamerspier zoodanig, dat na deze pauze weer kameralternans optreedt. We zien, dat de kleine systolen van dezen alternans grooter zijn dan de kleine alternanssystolen, die in het begin van fig. 27 aanwezig zijn.

Een extraprikkel, die aan het einde der diastole der abortief-

44

systole aan de kamerbasis wordt gegeven, zal, onverschillig welke van beide bovengenoemde verklaringen de juiste is, een periodische kamercontractie doen uitvallen (voor de verklaring vgl. de tekst bij fig. 5). De extraprikkel kan hoogstens door een contractie van een zeer klein, niet meer refractair gedeelte der kamerbasis (dus door een abortiefsystole) worden gevolgd. Een voorbeeld van dit experiment geven de curven van fig. 28, die 10 min. na de curven van fig. 27 werden geregistreerd. Aan het einde der diastole van de derde abortiefsystole in fig. 28 werd een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis, waarna een normale kamercontractie uitviel en een nauwelijks zichtbare abortiefsystole ontstond. Na de verlengde pauze trad kameralternans op.

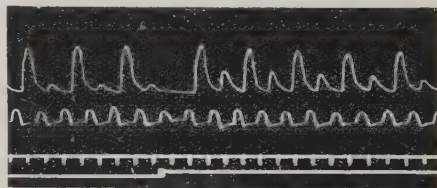


Fig. 28.

Vergiftiging met adovern. In het begin der figuur is het kamerrhythme gehalveerd en zijn abortiefsystolen aanwezig. Aan het einde der diastole van de 3e abortiefsystole wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en valt een normale kamercontractie uit. Na de verlengde pauze treedt kameralternans op. Wanneer bij een abortiefsystole slechts een klein gedeelte van de kamerbasis tot contractie komt, zien we, door de onvolkomenheden van de registratie, in het mechanogram weinig of niets van deze abortiefsystole. Een extraprikkel, die aan het einde der diastole van de abortiefsystole aan de kamerbasis wordt gegeven, doet echter ook nu een normale kamercontractie uitvallen. Dit blijkt uit de curven van fig. 29, die 119 min. na de curven van fig. 28 werden geregistreerd. In het begin van fig. 29 zien we twee contracties in het gehalveerde rythme van de kamer; de abortiefsystolen, die op deze contracties volgen, zijn

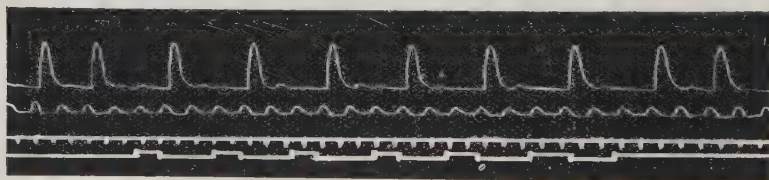


Fig. 29.

Vergiftiging met adovern. Het kamerrhythme is in het begin der figuur gehalveerd, er zijn abortiefsystolen aanwezig. Bij de opwaartsche uitslagen van het prikkelsignaal wordt aan het einde der diastole van een abortiefsystole een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en valt een normale kamercontractie uit, zoodat een kunstmatig 3—1-rhythme wordt onderhouden. Daarna treedt het gehalveerde kamerrhythme weer op.

nog juist zichtbaar. Een extraprikkel, die in het einde der diastole van de tweede abortiefsystole aan de kamerbasis wordt gegeven, doet een normale kamercontractie uitvallen. Dit experiment wordt in fig. 29 zeven maal herhaald, waardoor een kunstmatig 3—1-rhythme wordt onderhouden. Daarna treedt het gehalveerde

kamerrhythme weer op. Verder valt ons op, dat in de curven van fig. 29, ondanks de kunstmatig verlengde pauzen, weinig van een herstel der kamerspier is te zien. In fig. 27 en fig. 28 was dit herstel van de hartspier duidelijk aanwezig. We moeten echter bedenken, dat de curven van fig. 29 119 min. na de curven van fig. 28 werden geregistreerd, de vergiftiging was verder voortgeschreden.

Een ander voorbeeld van abortiefsystolen geeft fig. 30. De curven van deze figuur werden

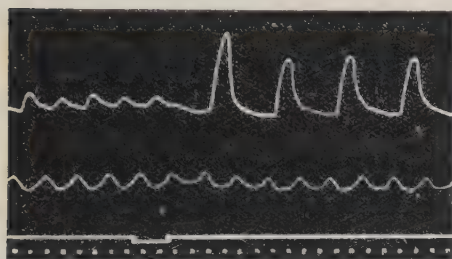


Fig. 30.

Vergiftiging met adovern. In het begin der figuur zijn 5 abortiefsystolen aanwezig. In het einde der diastole van de laatste abortiefsystole wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis en valt een normale kamercontractie uit. Na de verlengde pauze treedt het gehalveerde kamerrhythme op. De eerste contractie van het gehalveerde rythme is sterk vergroot.

151 min. na injectie van 0.018 cc adovern geregistreerd. In het begin van fig. 30 zien we vijf abortiefsystolen. In het einde der diastole van de laatste abortiefsystole wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis, waardoor een nog juist zichtbare extrasystole ontstaat, die door een compensatoire pauze wordt gevolgd. De postcompensatoire systole is sterk vergroot en leidt het gehalveerde kamerrhythme in. Evenals fig. 15 en fig. 16 geeft fig. 30 een voorbeeld van een vergaand herstel der kamerspier gedurende één verlengde kamerpauze.

BIGEMINIE.

Na injectie van adonis-praeparaten zag ik drie vormen van bigeminie:

1e. Beide bigeminusslagen zijn normale kamercontracties; de groepvorming komt tot stand, doordat elke derde periodische

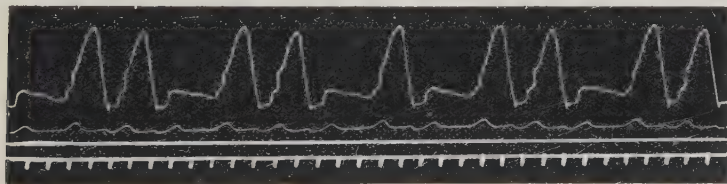


Fig. 31.

Vergiftiging met adovern. Bigeminie van de kamer; de 5e kamersystole is een contractie in het gehalveerde kamerrhythme. Voor en na de bigeminusgroepen zijn abortiefsystolen aanwezig.

kamersystole uitvalt. De curven van fig. 31, die 40 min. na injectie van 0.016 cc adovern werden geregistreerd, geven een voorbeeld van dezen vorm van bigeminie. In het begin van fig. 31 zien we

twee bigeminusgroepen, dan een contractie in het gehalveerde kamerrhythme en daarna weer twee bigeminusgroepen. Tusschen de bigeminusgroepen en voor en na de contractie in het gehalveerde kamerrhythme is een abortiefsystole aanwezig.

Deze eenvoudige vorm van bigeminie, die na injectie van adonispraeparaten vrij veel voorkomt, vormt een overgang naar het gehalveerde rhythme van de kamer. De beide volgende vormen van bigeminie zag ik slechts zelden.

2e. De eerste bigeminusslag is een normale kamercontractie, de tweede bigeminussystole is een contractie met partiële asystolie. De groepvorming komt tot stand, doordat elke derde periodische kamercontractie uitvalt. De curven van fig. 32, die 60 min. na injectie van 0.015 cc adovern werden geregistreerd, geven een

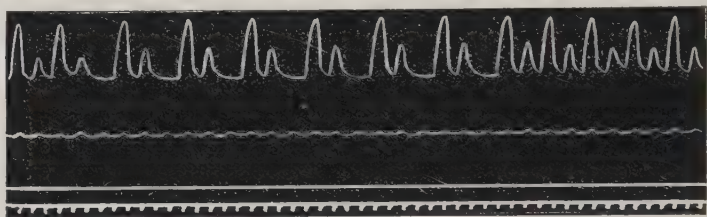


Fig. 32.

Vergiftiging met adovern. Kameralternans wisselt spontaan af met bigeminie der kamer; elke 2e bigeminusslag is een contractie met partiële asystolie, evenals de kleine alternanssystolen.

voorbeeld van dezen vorm van bigeminie. In het begin van fig. 32 bestaat kameralternans, die na vier contracties spontaan in bigeminie overgaat. Na zes bigeminusgroepen ontstaat spontaan kameralternans. Gedurende de kleine alternanssystolen en gedurende elke tweede contractie van een bigeminusgroep zag ik een hernia aan de kamerbasis.

3e. De eerste bigeminusslag is een normale kamercontractie, de tweede bigeminussystole is een gefractionneerde systole. De groepvorming komt tot stand, doordat elke derde periodische kamercontractie uitvalt. Van dezen vorm van bigeminie werd reeds in fig. 26 een voorbeeld gegeven.

HET GEHALVEERDE RHYTHME VAN DE KAMER.

Het gehalveerde kamerrhythme, dat na injectie van adonispraeparaten optreedt, kan op drie wijzen ontstaan uit het normale, twee maal zoo frequente rhythme van de kamer.

1e. Het normale rhythme van de kamer gaat plotseling over naar het gehalveerde kamerrhythme.

2e. Het normale kamerrhythme gaat via kameralternans over naar het gehalveerde kamerrhythme.

3e. Door systolenuitval ontstaan groepen van kamersystolen in het normale kamerrhythme; deze groepen van kamercontracties worden steeds kleiner, totdat tenslotte elke tweede periodische kamercontractie uitvalt en het gehalveerde kamerrhythme is ontstaan.

1. DE PLOTSSELINGE OVERGANG VAN HET NORMALE NAAR HET GEHALVEERDE KAMERRHYTHME.

DE BOER toonde aan, dat bij vergiftiging met digitalis (13) antiarine (17) en veratrine (12) de duur van het refractairstadium van de kamer toeneemt. Na injectie van adonis-praeparaten is dit eveneens het geval, zooals ik aantoonde op pag. 27. Deze verlenging van het refractairstadium is volgens DE BOER een gevolg van de omstandigheid, dat bij het begin van elke systole de hartspier niet volkomen is hersteld. Het refractairstadium van een contractie is een gevolg: 1^e van de contractie zelf en 2^e van het onvolledige herstel der hartspier voor het begin der contractie. De eerste component van het refractairstadium noemt DE BOER het periodisch (of systolisch) refractairstadium, de tweede component het residu-refractairstadium; samen vormen ze het totale refractairstadium. Naarmate de vergiftiging voorschrijdt wordt het herstel der hartspier gedurende de pauzen onvollediger, het residu-refractairstadium wordt steeds grooter en daarmee het totale refractairstadium. Zoo gauw de duur van het totale refractairstadium langer is dan de duur van één sinusperiode — of, zooals DE BOER het uitdrukt, zoo gauw de relatieve duur van het refractairstadium, d.i. $\frac{\text{de duur van het totale refractairstadium}}{\text{de duur van één sinusperiode}}$

grooter is dan 1 — vindt elke tweede periodische impuls de kamer refractair en treedt het gehalveerde kamerrhythme op. We moeten ons voorstellen, dat op deze wijze in de curven van fig. 33 de

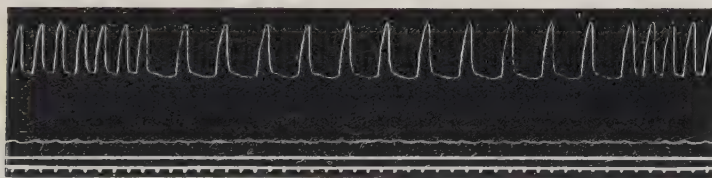


Fig. 33.

Vergiftiging met adovern. Na 7 contracties gaat het normale kamerrhythme spontaan over in het gehalveerde kamerrhythme; dit gaat na 11 systolen spontaan over in het normale rythme.

plotselinge overgang van het normale naar het gehalveerde kamerrhythme tot stand komt na de 7^e contractie in het normale rythme van de kamer. De curven van fig. 33 werden 147 min. na injectie van 0.02 cc adovern geregistreerd. We zien, dat na 11 contracties in het gehalveerde kamerrhythme spontaan het normale, twee maal zoo snelle rythme optreedt. De verklaring van deze laatste spontane rhythmewisseling vindt men in de volgende theoretische overwegingen:

Gedurende de lange pauzen van het gehalveerde kamerrhythme herstelt zich de kamerspier en wordt het residu-refractairstadium kleiner. Aan den anderen kant echter neemt tengevolge van de verlengde kamerpauzen de duur van een kamercontractie toe; het periodisch refractairstadium wordt dus langer. Er bestaan nu twee mogelijkheden:

1e. De verlenging van het periodisch refractairstadium kan overwegen over de verkorting van het residu-refractairstadium. De duur van het totale refractairstadium neemt dan niet af, de relatieve duur van het refractairstadium blijft grooter dan 1 en het gehalveerde kamerrhythme blijft bestaan.

2e. De verkorting van het residu-refractairstadium overweegt over de verlenging van het periodisch refractairstadium. In dit geval wordt na elke contractie de duur van het totale refractairstadium korter, totdat na één of meer systolen de relatieve duur van het refractairstadium kleiner is geworden dan 1 en het gehalveerde rhythme spontaan overgaat in het normale, twee maal zoo frequente kamerrhythme. Dit is het geval in fig. 33 bij de 11e systole in het gehalveerde kamerrhythme.

Naarmate nu de vergiftiging voortschrijdt herstelt zich de kamerspier gedurende de pauzen in het normale rhythme slechter en wordt na elke systole het residu-refractairstadium veel grooter. Dientengevolge is nu reeds na een gering aantal contracties in het normale kamerrhythme de relatieve duur van het refractairstadium grooter geworden dan 1 en treedt het gehalveerde kamerrhythme op. Gedurende de pauzen van het gehalveerde kamerrhythme echter is het herstel der kamerspier eveneens slechter geworden. Gedurende één pauze van het gehalveerde kamerrhythme wordt het residu-refractairstadium slechts weinig korter, zoodat nu pas na een groot aantal contracties in het gehalveerde kamerrhythme de relatieve duur van het refractairstadium kleiner is geworden dan 1 en het normale kamerrhythme optreedt. Op deze wijze worden, naarmate de vergiftiging voortschrijdt, de groepen van systolen in het normale kamerrhythme steeds korter en de groepen van systolen in het gehalveerde kamerrhythme steeds langer, totdat tenslotte de contracties in het normale kamerrhythme niet meer optreden en het gehalveerde kamerrhythme blijft bestaan.

Deze spontane wisselingen tusschen het normale en het gehalveerde kamerrhythme werden waargenomen door DE BOER bij vergiftiging met digitalis, antiarine, veratrine en scillareen (25) en door VAN DER ZIJPP bij vergiftiging met convallamarine.

2. DE GELEIDELIJKE OVERGANG VAN HET NORMALE NAAR HET GEHALVEERDE KAMERRHYTHME MET ALS TUSSCHENSTADIUM KAMERALTERNANS.

In het hoofdstuk over abortiefsystolen heb ik erop gewezen, dat kameralternans geleidelijk kan overgaan in het gehalveerde kamerrhythme, waarbij elke systole van het gehalveerde rhythme door een abortiefsystole wordt gevolgd, en dat verder de abortiefsystole uit het mechanogram kan verdwijnen (vgl. de figuren 27, 28 en 29). Bij het hart, dat de curven van deze figuren leverde, kwam de overgang van het normale rhythme naar kameralternans zeer geleidelijk tot stand en wisselde kameralternans herhaaldelijk af met normale kamercontracties. Eveneens was de overgang van kameralternans naar het gehalveerde kamerrhythme een zeer geleidelijke; alternans wisselde herhaaldelijk af met het gehalveerde kamerrhythme. De kameralternans, die een tusschenstadium vormt in den overgang van het normale naar het gehalveerde

kamerrhythme, kan evenwel ook van korten duur zijn. Dit is het geval in de curven van fig. 34, die 7 min. na injectie van 0.02 cc adovern werden geregistreerd. De eerste drie systolen van fig. 34 zijn normale kamercontracties. Geleidelijk ontstaat kameralternans; de 4e systole is iets kleiner dan de 5e en 5e systole, daarna wordt de alternans duidelijker, het verschil in de hoogte der groote en kleine alternanssystolen neemt toe. Deze kameralternans ontstaat spontaan, de prikkel bij den uitslag van het signaal

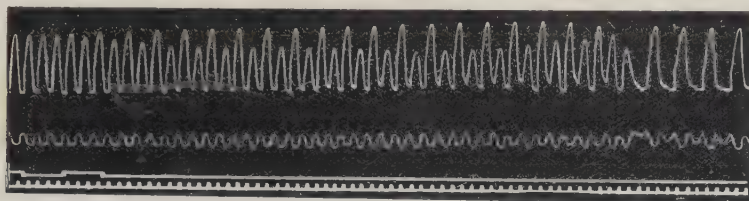


Fig. 34.

Vergiftiging met adovern. Na 3 normale contracties ontstaat spontaan kameralternans. De kleine alternanssystole wordt eerst geleidelijk kleiner, na de 38e contractie wordt ze groter. De 45e kamercontractie is een gefractionneerde systole; daarna treedt het gehalveerde kamerrhythme op.

naar boven heeft geen effect. Gedurende de kleine alternanssystolen zag ik een hernia aan de kamerbasis. We zien, dat de kameralternans ertoe neigt, over te gaan in normale contracties; bij de 38e, 40e, 42e en 44e contractie van fig. 34 wordt de kleine alternanssystole steeds groter. De 45e systole is evenwel geen normale kamercontractie maar een gefractionneerde systole; daarna ontstaat het gehalveerde kamerrhythme (vgl. ook fig. 25).

In de curven van fig. 35 komt de overgang van het normale rhythme naar kameralternans en van alternans naar het gehal-

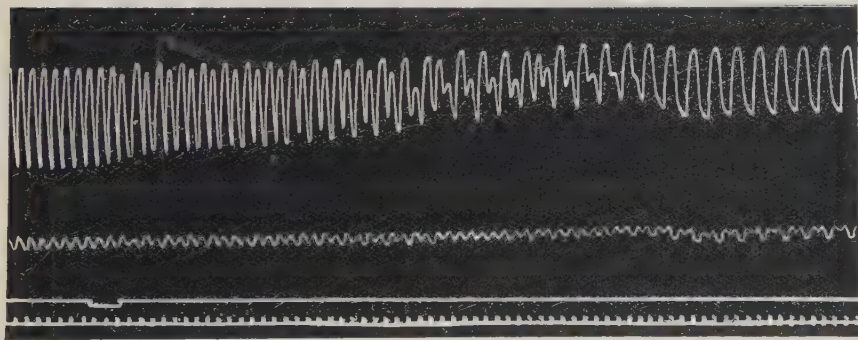


Fig. 35.

Vergiftiging met adovern. Een extraprikkel, die aan het einde der diastole der 9e normale kamercontractie aan de kamerbasis wordt gegeven, doet kameralternans ontstaan. Bij de 37e, 38e en 39e kamercontractie bestaat „periodisch inäquale Herztätigkeit”, eveneens bij de 46e, 47e en 48e kamercontractie. Dan treedt weer kameralternans op, die in het gehalveerde rhythme overgaat.

veerde rythme op andere wijze tot stand. De curven werden 2 min. na injectie van 0.02 cc adovern geregistreerd. Aan het einde der diastole van de 9^e normale kamercontractie van fig. 35 wordt een extraprikkel gegeven aan de kamerbasis, waardoor kameralternans ontstaat. De kleine alternanssystole nu wordt geleidelijk lager. De 14^e kleine alternanssystole is zeer laag, dan ontstaat een groep van drie contracties, waarvan de eerste contractie een normale kamersystole is, de tweede contractie is kleiner dan de eerste, de derde is kleiner dan de tweede. Dit is een groep van contracties, waarbij „periodisch inäquale Herztätigkeit” bestaat. Na 6 systolen ontstaat nogmaals een dergelijke groep. Bij de daaropvolgende kameralternans is de kleine alternanssystole zeer laag geworden; deze alternans gaat spontaan over in het gehalveerde kamerrhythme, doordat de kleine alternanssystole steeds kleiner wordt en tenslotte uitblijft.

5. DE GELEIDELIJKE OVERGANG VAN HET NORMALE NAAR HET GEHALVEERDE KAMERRHYTHME MET ALS TUSSCHENSTADIUM GROEPVORMING DOOR SYSTOLENUITVAL.

Wanneer door de verlenging van het residu-refractairstadium gedurende de systolen van het normale rythme de relatieve duur van het refractairstadium grooter is geworden dan 1, valt een periodische kamercontractie uit. Nu kan het zijn, dat het herstel gedurende één verlengde kamerpauze zóó groot is, dat van de systole, die op de verlengde pauze volgt, de relatieve duur van het refractairstadium kleiner is geworden dan 1. Dan treedt het normale kamerrhythme weer op en blijft bestaan, totdat na korteren of langeren tijd door de toenemende verlenging van het residu-refractairstadium de relatieve duur van het refractairstadium grooter is geworden dan 1 en weer een periodische kamersystole uitvalt. Op deze wijze ontstaan door systolenuitval kortere of langere groepen van kamercontracties in het normale rythme. Wanneer de vergiftiging voortschrijdt worden deze groepen steeds korter, doordat het residu-refractairstadium na elke systole steeds meer toeneemt. Tenslotte valt elke tweede periodische

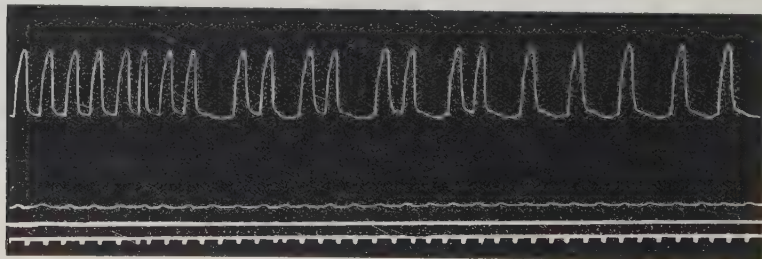


Fig. 36.

Vergiftiging met adovern. Na 8 kamercontracties ontstaan 4 bigeminus-groepen; daarna treedt het gehalveerde kamerrhythme op.

kamercontractie uit en is het gehalveerde kamerrhythme ontstaan. In de curven van fig. 36, die 109 min. na injectie van 0.02 cc adovernen werden geregistreerd, ontstaan op deze wijze na acht systolen van het normale rythme vier bigeminusgroepen en daarna treedt het gehalveerde kamerrhythme op. In den regel echter blijft na injectie van adonis-praeeparaten deze groepvorming door systolenuitval langer bestaan dan in de curven van fig. 36. Het aantal contracties van de eerste groepen is dan groot, de volgende groepen bestaan uit een steeds kleiner wordend aantal systolen en tenslotte treedt het gehalveerde kamerrhythme op.

In de curven van fig. 37 komt de systolenuitval op andere wijze tot stand dan in de curven van fig. 36. De curven van fig. 37 werden 57 min. na injectie van 0.04 cc adonigeen geregistreerd. De

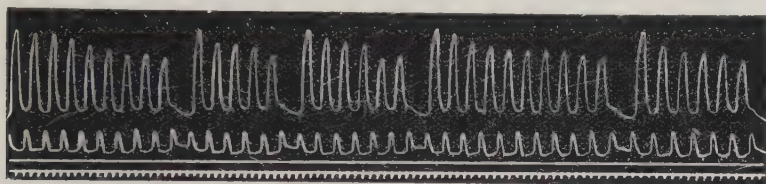


Fig. 37.

Vergiftiging met adonigeen. Groepvorming door systolenuitval; de laatste contractie van elke groep is een gefractionneerde systole.

laatste contractie van elke groep is hier een gefractionneerde systole en daardoor valt de volgende periodische kamercontractie uit. Overigens is de curve van deze gefractionneerde systole weinig karakteristiek. Tijdens het registreeren van de curven van fig. 37 zag ik echter bij de laatste systole van elke groep een duidelijke hernia, die zich over de kamer verplaatste. We zien, dat gedurende elke groep de contractiliteit van het hart afneemt. De systolen in het begin van elke groep zijn hoog, ze worden naar het einde van een groep steeds lager. Dit was geen gevolg van partiële asystolie, want behalve bij de laatste systole van elke groep zag ik tijdens het registreeren van de curven van fig. 37 geen hernia. 8 min. na het registreeren van de curven van fig. 37 pulseerde het hart in groepen van LUCIANI. De curven van fig. 49 geven een voorbeeld van een van deze groepen.

DE BOER (15 en 23) publiceerde in 1917 en '32 curven, waarop de lijn, die de toppen der kamercontracties verbindt, een golvend verloop heeft. DE BOER verkreeg dergelijke curven bij zijn experimenten met digitalis en veratrine en beschouwt dit beeld als een voorstadium van de groepen van LUCIANI. Na injectie van adonis-praeeparaten zag ik deze curven verschillende malen als voorlopers van de groepen van LUCIANI. Ook bij het hart, dat de curven van fig. 37 leverde, zag ik dit beeld; de curven van fig. 38, die geleverd werden door het hart, dat de curven van fig. 37 leverde, toonen dit aan. Merkwaardig is evenwel, dat de curven van fig. 38 vóór de vergiftiging werden geregistreerd. De experimenten met dit hart hadden namelijk een eigenaardig verloop: onmiddellijk na het suspendeeren van het weinig met bloed ge-

vulde hart van een forschën kikker trad kameralternans op met partiële asystolie; 8 min. later ontstond halveering van het kamer-rhythme; 37 min. daarna zag ik gefractionneerde systolen en spontanen uitval van 5 kamersystolen. 80 min. na het begin van de proef werden de curven van fig. 38 geregistreerd. Daarna nam de diastolische kamervulling toe en het hart herstelde zich. 110 min. na het begin van de proef injectieerde ik 0.04 cc adonigeen. 57 min. na deze injectie werden de curven van fig. 37 geregistreerd en

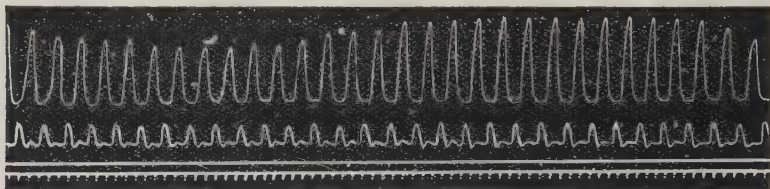


Fig. 38.

Niet-vergiftigd hart. De lijn, die de toppen der kamercontracties verbindt, heeft een golvormig verloop.

85 min. na de injectie de groep van LUCIANI, die in fig. 49 is weergegeven.

SPONTANE RHYTHMEWISSELINGEN.

In het voorgaande werden reeds voorbeelden besproken van spontane rhythmewisselingen. Fig. 53 gaf een voorbeeld van de wisseling van het normale en het gehalveerde kamer-rhythme. Fig. 26 en fig. 32 gaven voorbeelden van de wisseling van kamer-alternans en bigeminie. Fig. 20 gaf een voorbeeld van de wisseling van het gehalveerde rhythme en kameralternans, terwijl bij dezen alternans de groote zoowel als de kleine systole een contractie was met partiële asystolie. Verschillende van deze rhythmewisselingen kon ik kunstmatig doen ontstaan.

KUNSTMATIGE RHYTHMEOVERZETTINGEN.

In de curven van fig. 39, die 16 min. na injectie van 0.02 cc adovern werden geregistreerd, wordt het gehalveerde rhythme kunstmatig overgezet in het tweemaal zoo snelle normale kamer-rhythme. In het begin der figuur is het gehalveerde kamer-rhythme aanwezig; in het einde van de kamerpauze, die op de 6e kamersystole volgt, wordt een extraprikkel aan de kamerbasis gegeven, waardoor een kamerextrasystole ontstaat. Deze extrasystole ontstaat vervroegd, haar refractairstadium is reeds afgelopen als de volgende periodische impuls de kamer bereikt, zoodat de kamer dan opnieuw tot contractie komt. Doordat nu de pauze, die aan deze periodische contractie voorafgaat, korter is dan een pauze in het gehalveerde rhythme, is de duur van deze contractie kleiner dan de duur van een contractie in het gehalveerde kamer-rhythme.

Daardoor is het periodisch refractairstadium van de contractie verkort, de relatieve duur van het refractairstadium wordt kleiner dan 1 en het normale kamerrhythme treedt op. Na 5 systolen gaat het normale rythme over in kameralternans, die weer overgaat in het gehalveerde kamerrhythme.

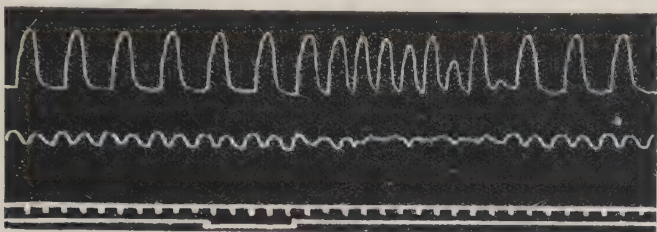


Fig. 39.

Vergiftiging met adovern. Na de 6^e kamercontractie wordt het gehalveerde kamerrhythme in het normale rythme overgezet door een extraprikkel, die in het einde der kamerpauze aan de kamerbasis wordt gegeven. Het normale rythme gaat na een kortdurenden alternans weer in het gehalveerde rythme over.

De kunstmatige overzetting van het gehalveerde naar het normale kamerrhythme in de curven van fig. 40 komt op andere wijze tot stand. De curven van fig. 40 werden 55 min. na injectie

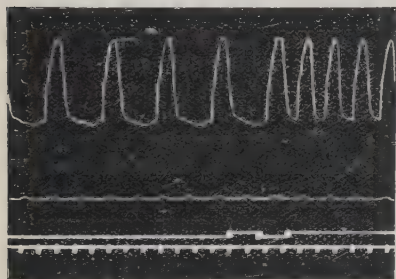


Fig. 40.

Vergiftiging met adovern. Bij den 2^{en} opwaartschen uitslag van het prikkelsignaal wordt door een extraprikkel, die aan het einde der diastole van de 5^e kamercontractie aan de kamerbasis wordt gegeven, het gehalveerde kamerrhythme in het normale rythme overgezet.

van 0.02 cc adovern geregistreerd. In het begin der figuur is het gehalveerde kamerrhythme aanwezig. Bij den eersten opwaartschen uitslag van het prikkelsignaal vindt de extraprikkel, die aan de kamerbasis wordt gegeven, de kamer refractair. De tweede extraprikkel, die aan het einde der diastole van de 5^e kamercontractie aan de kamerbasis wordt gegeven, doet een kamerextrasystole ontstaan. Doordat de pauze, die aan deze systole vooraf gaat, kort duurt, duurt de extrasystole korter dan een contractie in het gehalveerde kamerrhythme. Het periodisch refractairstadium van de extrasystole is korter dan het periodisch refractairstadium van een contractie in het gehalveerde

kamerrhythme. De relatieve duur van het refractairstadium der extrasystole is daardoor kleiner dan 1 en het normale kamerrhythme ontstaat. (De boezemcontracties zijn in de curven van fig. 40 te ver naar rechts geregistreerd.)

Men kan het normale kamerrhythme in het gehalveerde rythme

overzetten door een verlengde pauze te doen ontstaan. De curven van fig. 41, die 79 min. na injectie van 0.02 cc adovern werden geregistreerd, geven hiervan een voorbeeld. In het begin van de kamerpauze, die op de derde kamersystole volgt, wordt een extraprikkel gegeven in de atrio-ventriculair-groef, waardoor een kleine extrasystole van de kamer ontstaat. De duur van de postcompensatoire systole is vergroot, het periodisch refractairstadium van deze systole is verlengd. Daardoor is de duur van het totale refractairstadium langer geworden dan de duur van één sinusperiode en de volgende periodische kamercontractie valt uit. Door de afname van het residu-refractairstadium evenwel is de duur van het totale refractairstadium der volgende kamercontractie kleiner dan één sinusperiode en treedt het normale kamerrhythme weer op. Na vijf contracties wordt het experiment herhaald en

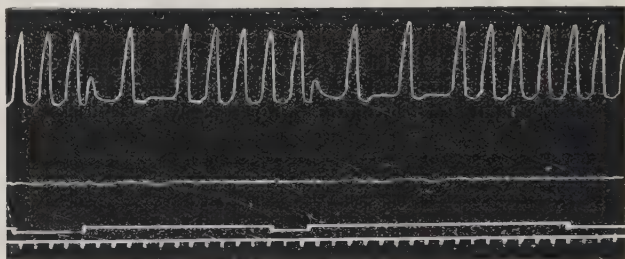


Fig. 41.

Vergiftiging met adovern. Na de 3e kamersystole wordt in het begin der kamerpauze een extraprikkel gegeven in de atrio-ventriculair-groef, na de kleine kamerextrasystole ontstaat één contractie in het gehalveerde kamerrhythme; daarna treedt het normale rythme weer op. Bij den 2^{en} opwaartschen uitslag van het prikkelsignaal wordt het experiment herhaald; nu blijft het gehalveerde kamerrhythme gedurende twee systolen bestaan.

thans blijft het gehalveerde kamerrhythme gedurende twee systolen aanwezig.

DE BOER (13) schreef in 1917: „De duur van het refractairstadium der kamer op een gegeven moment bepaalt in welk rythme de kamer in het vervolg zal pulseeren. Door nu op een bepaald oogenblik een extraprikkel aan de kamer te geven, kan men een kamerextrasystole — eventueel een postcompensatoire systole — van bepaalde grootte doen ontstaan. Op deze wijze kan men dus den duur van het periodisch refractairstadium van de systolen doen wisselen en dus ook den duur van het totale refractairstadium”. Dit is de oorzaak van de kunstmatige rythme-overzettingen in fig. 39, 40 en 41.

Tenslotte moet ik opmerken, dat het mij slechts zelden gelukte na injectie van adonis-praeparaten kunstmatig het normale kamerrhythme in het gehalveerde rythme of het gehalveerde rythme in het normale rythme over te zetten. Bij vergiftiging met digitalis gelukken deze experimenten prompt, bij vergiftiging met adonis-praeparaten moeilijker.

TWEEDE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE BOEZEMS.

De stoornissen in het boezemrhythme treden later op dan de stoornissen in het kamerrhythme. Volgens DE BOER (15) is vóór de vergiftiging de duur van het totale refractairstadium der boezems veel kleiner dan van de kamer. De relatieve duur van het refractairstadium der boezems is dus eveneens veel kleiner dan van de kamer. Het duurt daardoor veel langer, voordat deze factor voor de boezems de waarde 1 overschrijdt.

In het tweede vergiftigingsstadium der boezems zag ik de volgende verschijnselen: alternans van de boezems, uitval van boezemsystolen, bigeminie, halveering van het boezemrhythme, spontane en kunstmatig opgewekte wisselingen in het boezemrhythme.

ALTERNANS VAN DE BOEZEMS.

Een alterneerende hoogte der boezemsystolen in het mechanogram mogen wij zonder meer niet boezemalternans noemen, omdat ze kan worden veroorzaakt door de mechanische verhoudingen tijdens de registratie. In het voorgaande reeds noemde ik dezen schijnbaren boezemalternans een pseudo-alternans. Fig. 17, fig. 18, fig. 19 en fig. 20 geven een voorbeeld van pseudo-alternans der boezems, die door kameralternans wordt veroorzaakt. Een voorbeeld van waren boezemalternans geven de curven van fig. 42; 20 min. voor het registreeren van deze curven injecteerde ik 0.08 cc

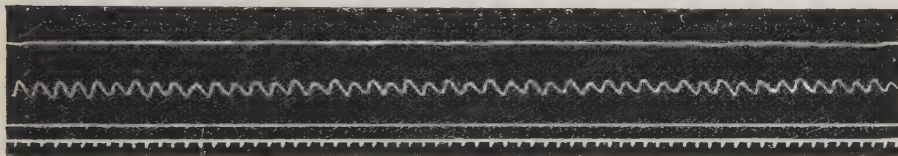


Fig. 42.

Vergiftiging met adonigeen en adonis I. De kamer staat stil in systole; de boezems vertoonen een alternans.

adonigeen en 16 min. later 0.2 mg adonis I. Na de laatste injectie steeg de tonus van de kamerspier, totdat bij het registreeren van de curven van fig. 42 de kamer stilstond in systole, terwijl de boezems een alternans vertoonden.

HALVEERING VAN HET BOEZEMRHYTHME.

De halveering van het boezemrhythme na injectie van adonispraeparaten komt op twee wijzen tot stand:

- 1e. Plotseling.
- 2e. Geleidelijk na groepvorming, die door systolenuitval wordt veroorzaakt. Het spreekt vanzelf, dat halveering van het kamerrhythme het gevolg kan zijn van de halveering van het boezemrhythme.

1. PLOTSSELINGE OVERGANG VAN HET NORMALE NAAR HET GEHALVEERDE RHYTHME VAN BOEZEMS EN KAMER.

De curven van fig. 43, die 12 min. na injectie van 0.075 mg adonis I werden geregistreerd, geven een voorbeeld van een plotselinge overgang van het normale rythme naar het gehalveerde rythme van boezems en kamer. Eén periode van het gehalveerde boezemrhythme is in de curven van fig. 43 twee maal zoo groot als één periode van het normale rythme. Dit geldt niet voor de

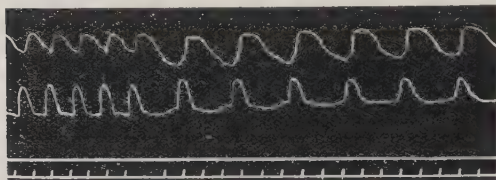


Fig. 43.

Vergiftiging met adonis I. Na 5 systolen gaat het normale rythme spontaan over in het gehalveerde rythme van boezems en kamer.

eerste periode van het gehalveerde boezemrhythme; de eerste boezemcontractie in het gehalveerde boezemrhythme is iets vervroegd. Meestal was in het gehalveerde rythme van de boezems één boezemperiode kleiner dan de som van twee perioden van het normale rythme.

De plotselinge overgang van het normale naar het gehalveerde boezemrhythme komt op overeenkomstige wijze tot stand als de plotselinge overgang van het normale naar het gehalveerde rythme van de kamer. Gedurende elke pauze in het normale rythme herstelt de boezemspier zich onvolledig en neemt de duur van het residu-refractairstadium der boezems toe. Zoo gauw door deze verlenging van het residu-refractairstadium de relatieve duur van het refractairstadium der boezems groter is geworden dan 1, valt een periodische boezemsystole uit. Wanneer in de hierdoor optredende verlengde pauze de duur van het residu-refractairstadium niet zooveel kleiner wordt, dat de relatieve duur van het refractairstadium kleiner wordt dan 1, treedt het gehalveerde rythme van de boezems op.

2. DE GELEIDELIJKE OVERGANG VAN HET NORMALE NAAR HET GEHALVEERDE RHYTHME VAN BOEZEMS EN KAMER.

Wanneer op de boven beschreven wijze door toenemende verlenging van het residu-refractairstadium de relatieve duur van het refractairstadium der boezems groter is geworden dan 1 en een periodische boezemsystole uitvalt, kan het herstel in de verlengde pauze zoo groot zijn, dat de relatieve duur van het refractairstadium kleiner wordt dan 1, zoodat na de verlengde pauze het normale rythme van de boezems weer optreedt. Gedurende de systolen van het normale rythme nu neemt geleidelijk de relatieve duur van het refractairstadium toe, totdat deze weer groter

wordt dan 1 en weer een periodische boezemcontractie uitvalt. Op deze wijze ontstaan door periodieken uitval van een boezemcontractie groepen van boezemsystolen in het normale rythme. Naarmate de vergiftiging voortschrijdt worden deze groepen kleiner en kleiner, totdat tenslotte elke tweede periodische boezemsystole uitvalt en het gehalveerde boezemrhythme is ontstaan. De curven van fig. 44, die 80 min. na injectie van 0.04 cc adovern

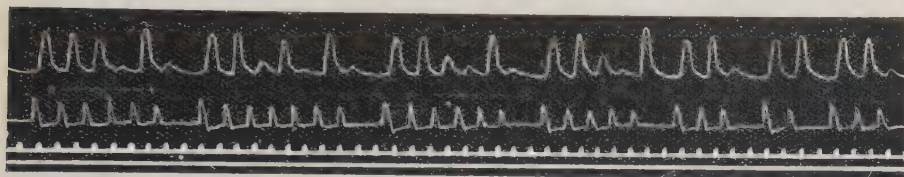


Fig. 44.

Vergiftiging met adovern. Door spontanen uitval van boezemsystolen ontstaan groepen van boezemcontracties, die naar het einde der figuur steeds kleiner worden.

werden geregistreerd, geven een voorbeeld van deze groepvorming door systolenuitval. De groepen van boezemsystolen worden naar het einde van de figuur steeds kleiner. Verder blijkt bij het uitmeten van de curven, dat de periode van de laatste contractie van een groep even lang duurt als de perioden van de voorlaatste en de daaraan voorafgaande contractie van elke groep samen.

Een bijzondere wijze van groepvorming door systolenuitval is bigeminie. Elke derde periodische boezemsystole valt hier uit, waardoor groepen van 2 boezemcontracties ontstaan.

SPONTANE WISSELINGEN IN HET BOEZEMRHYTHME.

De curven van fig. 45, die 25 min. na injectie van 0.04 cc adovern werden geregistreerd, geven een voorbeeld van spontane wisseling van het normale en het gehalveerde rythme van boezems en kamer. In de curven van fig. 45 is één periode van het gehalveerde rythme kleiner dan de som van twee perioden van het normale

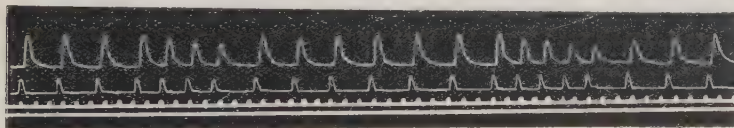


Fig. 45.

Vergiftiging met adovern. Spontane wisselingen tusschen het normale en het gehalveerde rythme van boezems en kamer.

rythme. We kunnen ons voorstellen, dat de rhythmewisselingen in de curven van fig. 45 op dezelfde wijze ontstaan als de wisselingen van het normale en het gehalveerde kamerrhythme, die in

het voorgaande werden besproken. Gedurende de systolen van het normale rythme der boezems wordt, door toenemende verlenging van het residu-refractairstadium, de relatieve duur van het refractairstadium grooter dan 1 en het gehalveerde boezemrhythme treedt op. Gedurende de pauzen van het gehalveerde boezemrhythme wordt, door verkorting van het residu-refractairstadium, de relatieve duur van het refractairstadium kleiner dan 1 en het normale boezemrhythme ontstaat. Verder zien we in de curven van fig. 45, dat de kamersystolen in het normale rythme naar het einde van een groep steeds kleiner worden.

De curven van fig. 46, die 110 min. na injectie van 0.04 cc adovern werden geregistreerd, geven een voorbeeld van een

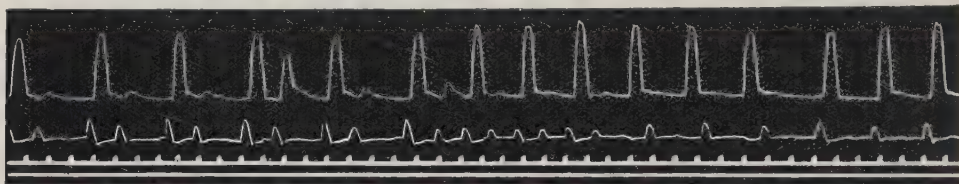


Fig. 46.

Vergiftiging met adovern. Na 5 paren bigeminusslagen gaat bigeminie der boezems spontaan over in het normale boezemrhythme. Na 8 contracties ontstaat het A.-V.-rythme, dat gedurende 3 systolen blijft bestaan en daarna overgaat in het gehalveerde rythme van boezems en kamer.

spontanen overgang van bigeminie der boezems naar het normale boezemrhythme. De tweede bigeminusslag van de eerste drie bigeminusgroepen der boezems wordt door een abortiefsystole van de kamer gevolgd. De tweede contractie van de vierde bigeminusgroep doet een gefractionneerde kamersystole ontstaan. De daaropvolgende kamersystole is een normale contractie; de dan volgende kamercontractie is een abortiefsystole. De kamer kan de boezemcontracties van het normale rythme niet met normale contracties volgen. De twaalfde kamersystole is een abortiefsystole; dan treedt het gehalveerde kamerrhythme op. Na drie contracties ontstaat spontaan het A.-V.-rythme, dat na drie systolen overgaat in het gehalveerde rythme van boezems en kamer. Wanneer we de contracties in het A.-V.-rythme vergelijken met de daaropvolgende contracties in het gehalveerde rythme van boezems en kamer, valt het op, dat in het A.-V.-rythme de boezems zeer laat na de kamer tot contractie komen. Dit wijst erop, dat de prikkel ver kamerwaarts ontstaat.

KUNSTMATIGE OVERZETTINGEN VAN HET RHYTHME DER BOEZEMS.

Men kan op kunstmatige wijze bigeminie der boezems in het normale rythme overzetten, door Ringer-oplossing op de boezems te spuiten. Op deze wijze wordt in de curven van

fig. 47, die 101 min. na injectie van 0.04 cc adovern werden geregistreerd, bigeminie der boezems in het normale rythme overgezet, door bij R Ringer-oplossing op de boezems te spuiten. De eerste vijf boezemcontracties van het normale rythme worden door een kamersystole gevolgd. De eerste van deze kamersystolen

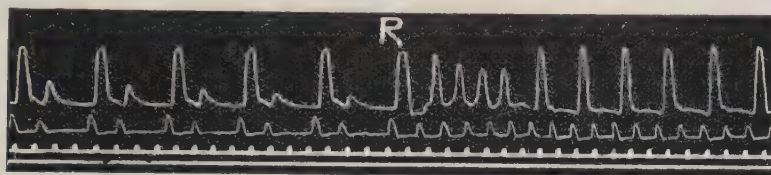


Fig. 47.

Vergiftiging met adovern. Bij R wordt Ringer-oplossing op de boezems gespoten, waardoor bigeminie der boezems overgaat naar het normale boezemrythme. Na 5 kamersystolen in het normale rythme treedt het gehalveerde kamerrythme op.

bleek bij inspectie een normale contractie te zijn; bij de volgende kamersystolen was een hernia aanwezig aan de kamerpunt. De zesde systole van het normale boezemrythme wordt gevolgd door een abortiefsystole van de kamer; daarna ontstaat het gehalveerde kamerrythme.

De rythme-overzetting in de curven van fig. 48, die 100 min. na injectie van 0.04 cc adovern werden geregistreerd, is van anderen aard. In het begin van fig. 48 is het A.-V.-rythme aanwezig. Evenals in de curven van fig. 46 ontstaat in de curven van fig. 48 de boezemsystole in het A.-V.-rythme aanmerkelijk later dan de kamersystole; de prikkel ontstaat ver kamerwaarts. Bij R wordt Ringer-oplossing op de boezems gespoten en ontstaat het normale boezemrythme. De 2^e boezemsystole van het normale rythme wordt door een normale kamercontractie gevolgd; bij de volgende vier kamersystolen was een hernia aan de punt aanwezig. De 7^e boezemcontractie in het normale rythme wordt door een abortief-

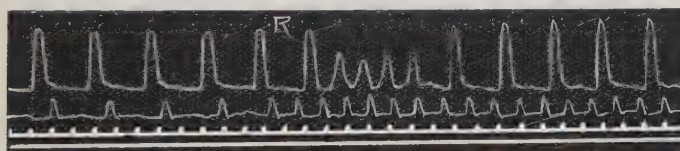


Fig. 48.

Vergiftiging met adovern. In het begin der figuur is het A.-V.-rythme aanwezig, de boezemcontractie ontstaat laat na de kamercontractie. Bij R wordt Ringer-oplossing op de boezems gespoten en gaat het A.-V.-rythme over naar het normale rythme van de boezems. Na 5 kamersystolen in het normale rythme treedt het gehalveerde rythme van de kamer op.

systole van de kamer gevolgd; daarna ontstaat het gehalveerde kamerrythme.

DERDE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE KAMER.

Het derde vergiftigingsstadium van de kamer wordt gekenmerkt door de groepen van LUCIANI en „vereinzelte” systolen. Op pag. 52 vermeldde ik, dat aan de groepen van LUCIANI een stadium kan voorafgaan, waarin de lijn, die de toppen der kamercontracties verbindt, een golfvormig verloop heeft. In mijn curvenmateriaal trof ik dit beeld vijf maal aan als voorlooper van de groepen van LUCIANI en bovendien nog eenige malen, wanneer in het einde van het tweede vergiftigingsstadium de proef moest worden

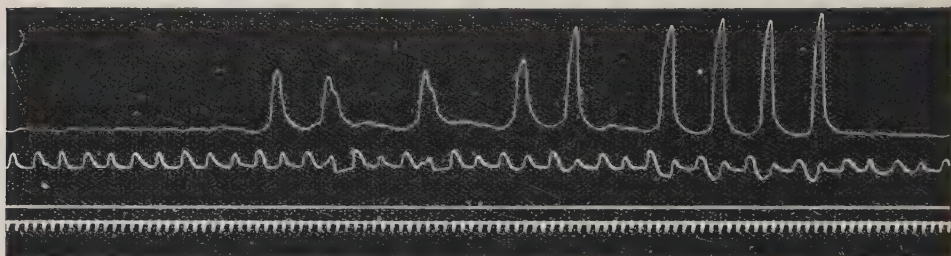


Fig. 49.

Vergiftiging met adonigeen. Groep van LUCIANI van de kamer. De 1e, 2e, 4e en 6e kamercontractie zijn gefractioneerde systolen; de 3e, 5e en 8e kamercontractie zijn abortiefsystolen, de andere kamercontracties zijn normale kamersystolen.

onderbroken. De curven van fig. 49 werden geleverd door hetzelfde hart, dat de curven van fig. 58 leverde. Ze werden 85 min. na injectie van 0.04 cc adonigeen geregistreerd en geven een voorbeeld van een groep van LUCIANI van de kamer. De eerste en de tweede kamercontractie in fig. 49 zijn gefractioneerde systolen; de derde contractie is een abortiefsystole; daarop volgt een gefractioneerde systole; de vijfde kamercontractie is een abortiefsystole; de zesde een gefractioneerde systole. De volgende kamersystole is een normale contractie; ze wordt door een abortiefsystole gevolgd. De volgende kamersystolen zijn normale kamercontracties; gedurende deze systolen is het gehalveerde kamerrhythme aanwezig. We zien in fig. 49, dat de boezems blijven kloppen, terwijl vóór en na de groep van LUCIANI de kamer stilstaat. DE BOER (25) schreef in 1932, dat dit verschijnsel erop wijst, dat wij de oorzaak van deze groepvorming niet uitsluitend moeten zoeken in een periodische werkzaamheid van de automatische centra, maar dat we ook rekening mochten houden met den toestand van het eindorgaan.

Wanneer na injectie van adonis-paepreparaten de kamer pulserde in groepen van LUCIANI, zag ik zeer vaak gefractioneerde kamersystolen. De curven van fig. 50, die het middelste gedeelte van een groep van LUCIANI voorstellen en die 75 min. na injectie

van 0.1 mg adonis I werden geregistreerd, geven eenige typische voorbeelden van gefractionneerde systolen. De eerste kamersystole in fig. 50 is een normale contractie; de vierde en zesde kamercontractie zijn abortiefsystolen; alle andere kamercontracties zijn gefractionneerd. Het boezemrhythme is gehalveerd; het vertoont in het begin van fig. 50 onregelmatigheden, die we nader moeten

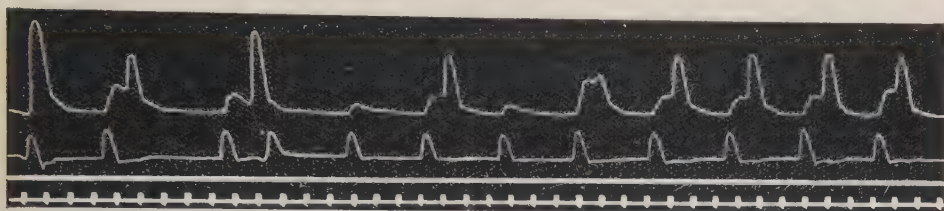


Fig. 50.

Vergiftiging met adonis I. Middelste gedeelte van een groep van LUCIANI van de kamer. De eerste kamercontractie is een normale systole, de 4e en 6e kamercontractie zijn abortiefsystolen, alle andere kamercontracties zijn gefractionneerd. Voor de onregelmatigheden in het boezemrhythme leze men den tekst.

beschouwen. Bij het uitmeten van de curven blijkt ons, dat de perioden in het gehalveerde boezemrhythme alle van dezelfde lengte zijn. De periode van de tweede boezemcontractie (d.i. de tijd, die verloopt tusschen het begin van de tweede en het begin van de derde boezemcontractie) is $1\frac{1}{2}$ maal zoo lang als een periode van het gehalveerde boezemrhythme. Dat wijst erop, dat na de tweede boezemcontractie niet de tweede, doch pas de derde periodische impuls de boezems tot contractie brengt. De periode van de derde boezemcontractie is iets langer dan de helft van een periode in het gehalveerde boezemrhythme. Het ontstaan van de vierde boezemcontractie kan op twee wijzen worden verklaard:

1. Door de afname van het refractairstadium der boezems gedurende de verlengde voorgaande pauze, kan na de derde boezemsystole de eerstvolgende periodische impuls de boezems tot contractie brengen. Het herstel gedurende de verlengde pauze was evenwel niet volledig, de boezems contrahceeren (bij de vierde boezemsystole in fig. 50) na een vrij lange latente periode, daardoor is de periode van de derde boezemsystole iets langer dan de helft van een periode in het gehalveerde rhythme.
2. De boezems worden bij de vierde boezemsystole in fig. 50 tot contractie gebracht door een „Erregung” die van de kamer komt. De „Erregung” loopt van de boezems naar de kamer en van de kamer terug naar de boezems, zooals door MUSKENS (109) in 1907 en door VAN DER ZIJPP in 1931 is beschreven.

DERDE VERGIFTIGINGSSTADIUM VAN DE BOEZEMS.

Ook in het derde vergiftigingsstadium van de boezems treden groepen van LUCIANI op. Bij het registreeren van de curven van

fig. 51, 20 min. na injectie van 0.05 cc adovern in den dij-lymphezak van een *Rana temporaria*, pulseerden boezems en kamer in groepen van LUCIANI. In het begin van fig. 51 staan de boezems en de kamer stil; gedurende de groep van LUCIANI is het gehalveerde rythme van boezems en kamer aanwezig.

De groepen van LUCIANI van de boezems en de groepen van LUCIANI van de kamer kunnen ook onafhankelijk van elkaar

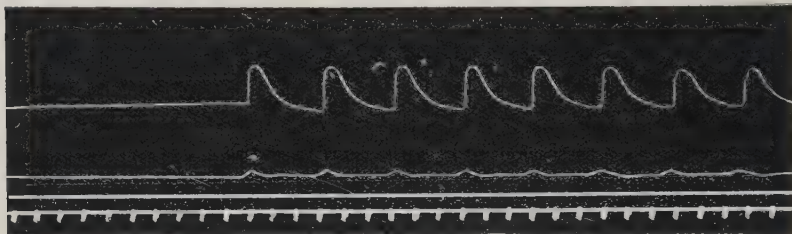


Fig. 51.

Vergiftiging met adovern. Begin van een groep van LUCIANI van boezems en kamer. Gedurende de groep is het rythme van boezems en kamer gehalveerd.

voorkomen. De curven van fig. 52 geven hiervan een voorbeeld; 71 min. voor het registreeren van deze curven injecteerde ik 0.1 mg adonis I en 34 min. voor het registreeren der curven nogmaals 0.1 mg adonis I. In het begin van fig. 52 is een groep van twee kamercontracties aanwezig, waarmede geen boezemcontracties overeenkomen; daarna ontstaat een groep van 8 boezemsystolen, die niet door kamersystolen worden gevolgd. Ook de omstandigheid, dat in de eerste groep het slagtempo langzamer is dan gedurende de tweede groep, wijst erop, dat we in de curven van fig. 52 te maken hebben met totaal blok.

DE BOER zag in 1918, dat vergiftiging met antiarine niet optreedt (of dat beginnende vergiftiging teruggaat) wanneer de circulatie stilstaat. Door de perifere vasoconstrictie namelijk, vult zich het hart sterk met bloed, de kleppen tusschen boezems en kamer worden insufficiënt, waardoor het bloed een heen- en weergaande beweging in het hart uitvoert. Eveneens de vergiftiging met adonis kan teruggaan, doordat de circulatie is stopgezet; het hart wordt dan ontgift en de vergiftigingsstadia worden in omgekeerde volgorde doorlopen; na den systolischen stilstand komen groepen van LUCIANI, dan treden de verschijnselen van het tweede vergiftigingsstadium op, daarna eventueel nog die van het eerste stadium. De wijze evenwel waarop in de volgende proef de circulatie werd stopgezet was een geheel andere dan DE BOER heeft beschreven. De curven van fig. 53 werden na injectie van 0.2 mg adonis I geregistreerd, de bovenste rij van fig. 53 één min. na injectie, de tweede rij 14 min., de derde 30 min. en de vierde rij 45 min. na injectie. In de bovenste rij curven van fig. 53 is het normale rythme aanwezig, in mijn aantekeningen vond ik vermeld, dat 3 min. later de kamer stilstond in systole en dat 20 min. na de injectie

tie de boezems en de kamer pulseerden in groepen van LUCIANI; in de derde rij van fig 55 is het begin van een groep van LUCIANI weergegeven. De contracties van boezems en kamer gedurende een groep waren aanvankelijk nauwelijks zichtbaar; ze hadden op de voortbeweging van het bloed geen invloed. Daardoor stond de circulatie gedurende 15—20 min. stil. Dat het bloed, dat zich in het hart bevond, stilstond blijkt duidelijk uit mijn aantekeningen: „In de boezems scheidt zich het plasma af van de erythrocyten, de

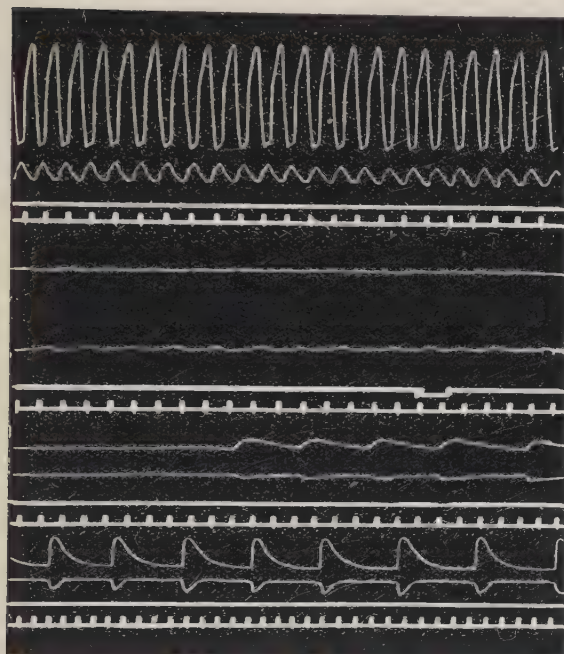
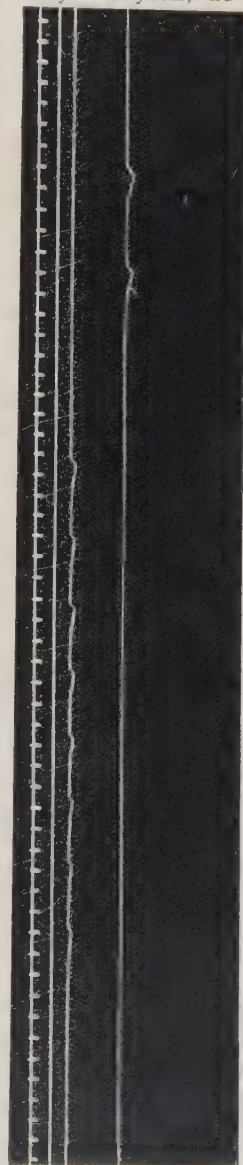


Fig. 53.

Vergiftiging met adonis I.
 Bovenste rij (1 min. na injectie): het normale
 rythme is aanwezig.
 Tweede rij (14 min. na injectie): de kamer staat
 stil in systole, de boezems blijven kloppen.
 Derde rij (30 min. na injectie): begin van een
 groep van LUCIANI van boezems en kamer.
 Onderste rij (45 min. na injectie): het hart pulseert
 in een zeer langzaam rythme.

Fig. 52. Vergiftiging met adonis I. Totaal blok. Een groep van LUCIANI van de kamer en een groep van LUCIANI van de boezems ontstaan onafhankelijk van elkaar.



kleur van de boezems wordt geel. Ook de kleur van den sinus venosus wordt geel" (18 min. na injectie). „Nu neemt langzamerhand de hoogte van de systolen toe, de groepen worden steeds langer. De gele kleur van boezems en kamer maakt geleidelijk plaats voor de normale roode tint. Het hart slaat dan ononderbroken in een zeer langzaam rythme" (fig. 53 onderste rij).

We zien dus in deze proef, dat bij adonis-intoxicatie een systolische stilstand van de kamer kan teruggaan, hetgeen ook BUBNOFF (31) vermeldde.

II. DE WERKING DER ADONIS-GLUCOSIDEN OP HET GEÏSOLEERDE KIKKERHART.

Methodiek.

Een canule van SYMES, waarvan de punt was omgebogen, werd in de v. cava inf. ingebonden, de artt. pulmonalis en de naar het hart verloopende venen werden onderbonden en het hart uit het lichaam verwijderd. De doorstromingsvloeistof passeerde de hartafdeelingen in de normale volgorde: sinus venosus — boezems — kamer — bulbus arteriosus en verliet het praeparaat door de beide aorta-bogen. Hart en canule werden ingeschakeld in den circuleerenden vloeistofstroom van het apparaatje van NOYONS (114), dat de volgende voordeelen biedt:

- 1e. Het hart pulseert onder een constanten druk (in mijn proeven een druk van 6 cm water).
- 2e. Men werkt met een constante hoeveelheid doorstromingsvloeistof (in mijn proeven 50 cc Ringer-oplossing).
- 3e. Deze doorstromingsvloeistof is met zuurstof verzadigd, wanneer men lucht gebruikt om de vloeistof te doen circuleeren.

Wanneer men evenwel lucht doorblaast (VAN GINKEL; VAN DER ZIJPP), zuurstof of stikstof (VAN GINKEL), drijft men de CO_2 uit en wordt de vloeistof alcalisch. Als voorbeeld geef ik de uitkomsten van de volgende proeven: In het apparaatje van NOYONS werden 50 cc Ringer-oplossing door het inblazen van lucht tot circulatie gebracht; rij 1 geeft de waarde der p_H na één uur. De vloeistof werd daarna ververscht en de proef herhaald, terwijl een kloppend hart in den vloeistofstroom was ingeschakeld; rij 2 geeft de waarde der p_H na één uur. Dr. BRINKMAN was zoo vriendelijk, den ionometer van LAUTENSCHLÄGER af te staan voor p_H -metingen.

De Ringeroplossing had de volgende samenstelling: $\text{NaCl} = 6$, $\text{KCl} = 0.1$, $\text{CaCl}_2 = 0.2$, $\text{NaHCO}_3 = 0.2$, aqua dest. ad 1000. $\text{p}_\text{H} = 7.6$.

Begin van de proef.	rij 1.	rij 2.
$\text{p}_\text{H} = 7.6$	$\text{p}_\text{H} = 8.25$	$\text{p}_\text{H} = 8.2$
$\text{p}_\text{H} = 7.6$	$\text{p}_\text{H} = 8.3$	$\text{p}_\text{H} = 8.2$
$\text{p}_\text{H} = 7.6$	$\text{p}_\text{H} = 8.3$	$\text{p}_\text{H} = 8.4$

Uit talrijke proeven bleek mij, dat door het doorblazen van lucht de doorstromingsvloeistof aanmerkelijk alcalischer wordt en dat de zuurproductie van het pulseerende hart weinig invloed heeft op den zuurgraad van de doorstromingsvloeistof, een invloed althans, die van geen beteekenis is, vergeleken bij den invloed van

de variërende, moeilijk zuiver te reguleeren hoeveelheid perslucht, die door het apparaatje wordt geleid.

Nu weten wij sinds de onderzoekingen van L. J. en F. MERCIER (104), dat in alcalisch milieu de splitsing der adonis-glucosiden wordt bevorderd en dat door deze splitsing de hartwerkzaamheid van de glucosiden aanzienlijk kleiner wordt. Ik trachtte daarom in mijn proeven met het geïsoleerde kikkerhart op de volgende wijze te voorkomen, dat de doorstromingsvloeistof te alcalisch werd:

Lucht uit de persleiding werd geleid in een half met water gevulde flesch; door een tweede toevoerbuis werd in dezelfde flesch het uit $O_2 + 5\%$ CO_2 bestaande gasmengsel van een bombe gevoerd. Dit mengsel van lucht en ($O_2 + 5\%$ CO_2) werd geleid in het apparaatje van NOYONS. De zuurgraad van de doorstromingsvloeistof werd elke 50 min. bepaald en vervolgens naar behoefte de toevoer van lucht of van het zuurstof-koolzuur-mengsel verhoogd of verlaagd. Daar de gebruikelijke Ringer-oplossing door haar gehalte aan bicarbonaat voor mijn proeven te alcalisch was, gebruikte ik een doorstromingsvloeistof van de volgende samenstelling: $NaCl = 6.5$, $KCl = 0.1$, $CaCl_2 = 0.2$, $NaHCO_3 = 0.03$, aqua dest. ad 1000 $pH = 7.1$. De uitkomsten der volgende proeven toonen aan, dat op deze eenvoudige wijze kan worden voorkomen, dat de reactie van de doorstromingsvloeistof te alcalisch wordt:

15 Aug.

2 uur hart gebracht in apparaatje: $pH = 7.1$; 2 uur 25: $pH = 7.0$;
3 uur: $pH = 6.9$; 3 uur 50: $pH = 7.0$

16 Aug.

11 uur 30 hart gebracht in apparaatje: $pH = 7.1$; 12 uur: $pH = 6.9$;
12 uur 30: $pH = 7.0$; 1 uur $pH = 7.0$; 1 uur 30: $pH = 6.9$;
2 uur: $pH = 6.9$

16 Aug.

2 uur 45 hart gebracht in apparaatje: $pH = 7.1$; 3 uur 30: $pH = 6.8$; 4 uur: $pH = 6.9$; 4 uur 30: $pH = 7.0$

29 Aug.

10 uur 30 hart gebracht in apparaatje: $pH = 7.1$; 11 uur: $pH = 6.9$; 11 uur 30: $pH = 7.0$.

UITKOMST DER EXPERIMENTEN.

A. VERGIFTIGINGSBEELD VAN HET GEÏSOLEERDE KIKKERHART.

Onder de boven beschreven voorzorgen bestudeerde ik met behulp van enkelvoudige suspensie het vergiftigingsbeeld van adovern en adonis I; dit wijkt weinig af van het vergiftigingsbeeld van het hart in situ. Daar bovendien voor de studie van de arhythmische hartwerkzaamheid het vergiftigingsbeeld van het hart in situ van meer belang is dan het vergiftigingsbeeld van het geïsoleerde kikkerhart, lijkt het mij overbodig, dit laatste uitvoerig te bespreken. In het kort vermeld is het verloop als volgt:

I. In het eerste stadium is:

1. *Verlangzaming van het slagtempo* het voornaamste verschijnsel.
2. *Tonusverhooving* zag ik bij het geïsoleerde hart zelden. LÜRMANN en LAUER (97) zagen na kleine doses adoni-geen een kortdurende tachycardie, die aan de bradycardie voorafging. Ik gebruikte steeds vrij groote doses adovern of adonis I en nam deze tachycardie nooit waar.

II. In het tweede stadium treedt op:

1. *Kameralternans*.
2. *Halveering van het kamerrhythme*. Deze komt op dezelfde wijze tot stand als bij het hart in situ:
 - a. Plotseling uit het normale rythme.
 - b. Geleidelijk uit het normale rythme, als tusschen-stadium treedt kameralternans op, die bij de proeven met het geïsoleerde kikkerhart meestal van korten duur was.
 - c. Geleidelijk uit het normale rythme, met als tusschen-stadium groepvorming door systolenuitval.
3. *Bigeminie*.

Over den sub c genoemden uitval van kamersystolen nog een aanvullende opmerking. Op pag. 51 schreef ik, dat de verlenging van het refractairstadium der kamerspier de oorzaak is van systolenuitval. Dat de verlenging van het A.-V.-interval hier ook een rol kan spelen blijkt uit de curven van fig. 54, die 19 min., nadat

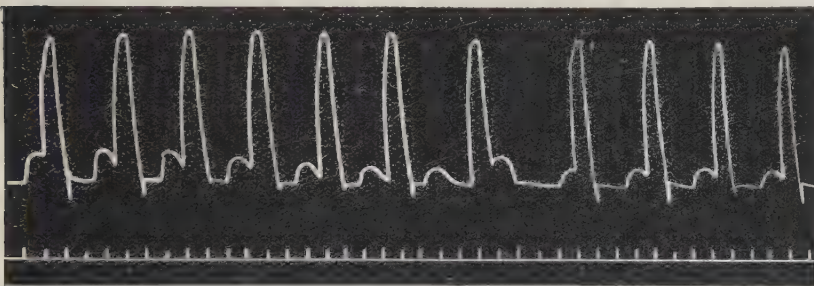


Fig. 54.

Vergiftiging met adovern. Het A.-V.-interval wordt bij de opeenvolgende contracties in het begin der figuur steeds langer. Over het ontstaan der 7e kamercontractie leze men den tekst; het A.-V.-interval van de 8e contractie is verkort; het wordt bij de volgende contracties weer langer.

5 druppels adovern aan de doorstromingsvlocistof waren toegevoegd, werden geregistreerd. De eerste kamercontractie van fig. 54 begint in den aanvang van de diastole der eerste boezemsystole, de volgende kamercontracties komen steeds later na de boezemcontracties, de zesde kamercontractie begint aan het einde der diastole der zesde boezemcontractie. De perioden der boezemsystolen zijn alle even lang; we moeten er bij het uitmeten der

curven rekening mee houden, dat in het begin en aan het einde van fig. 54 het kymographion sneller draaide dan in het midden der figuur. De zevende kamercontractie ontstaat na een A.-V.-interval van $2\frac{1}{2}$ sec.; deze lange duur van het A.-V.-interval maakt het meer aannemelijk, dat de 7e kamercontractie een extrasystole van de kamer is, dan dat ze een periodische contractie is. Afgezien hiervan echter, blijkt uit de curven van fig. 54, dat verlenging van het A.-V.-interval naast en samen met de verlenging van het refractairstadium der kamerspier een periodische kamercontractie kan doen uitvallen. Bij de eerste systole, die op de verlengde kamerpauze volgt, is het A.-V.-interval verkort; het wordt bij de volgende contracties steeds langer.

III. In het derde stadium treden op:

1. *Groepen van LUCIANI*:

- a. Alleen de kamer slaat in groepen; gedurende de pauzen pulseeren de boezems door.
- b. Boezems en kamer pulseeren in groepen; gedurende de pauzen staan boezems en kamer stil.

2. „*Vereinzelte*“ systolen.

B. DE UITWASCHBAARHEID DER ADONIS-GLUCOSIDEN.

Het voornaamste doel van mijn experimenten met het geïsoleerde kikkerhart was de uitwaschbaarheid der glucosiden nogmaals na te gaan. CITRON (40) vermeldde in 1921, dat adonigeen zich gemakkelijk door spoelen met Ringer uit het geïsoleerde kikkerhart laat verwijderen. L. J. en F. MERCIER (104) beschreven in 1927 hetzelfde voor adonis I, FROMMHERZ (55) bevestigde dit in 1928 en voegde eraan toe, dat eveneens de werking van adonis II reversibel is, doch in mindere mate. Tenslotte beschreven in 1932 LÜRMANN en LAUER (97), dat het gelukt, een hart, dat door toxische doses adonigeen tot systolischen stilstand is gebracht, door spoelen met een 1‰ adonigeen-oplossing weer tot kloppen te brengen. Ook in mijn proeven bleek, dat de werking van adonis I en adonis II op het geïsoleerde kikkerhart in hooge mate reversibel is; na uitwasschen met Ringer herstelt het hart zich bijna volkomen. De curven van fig. 55, 56 en 57 illustreeren dit wat adonis I

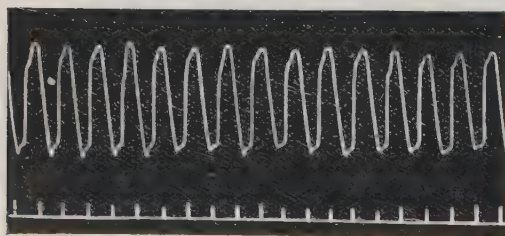


Fig. 55.
Curven van een niet-vergiftigd hart.

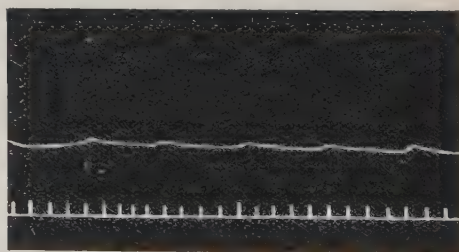


Fig. 56.
30 min. na de curven van fig. 55. Vergiftiging met adonis I. De kamer staat stil in systole, het rythme van de boezems is gehalveerd.

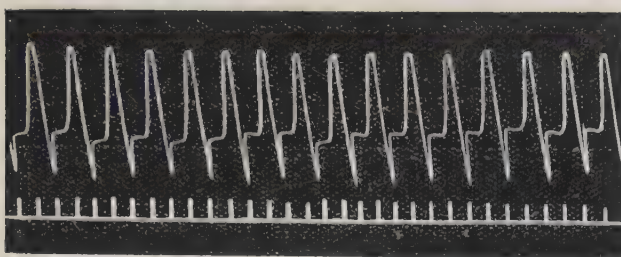


Fig. 57.

Twee uur na de curven van fig. 56. De doorstroomingsvloeistof is eenige malen ververscht; adonis I is uitgewasschen, het hart heeft zich hersteld.

betreft. De curven van fig. 55 geven de contracties weer van het hart voor de vergiftiging; het contraheert 15 maal in 20 sec. De curven van fig. 56 werden 25 min. nadat 0.28 mg adonis I aan de doorstroomingsvloeistof was toegevoegd geregistreerd; de kamer staat stil in systole, het rythme der boezems is gehalveerd. Onmiddellijk na het registreeren van deze curven werd de doorstroomingsvloeistof eenige malen ververscht. Twee uur na de curven van fig. 56 registreerde ik de curven van fig. 57; het normale rythme van boezems en kamer is weer aanwezig, het slagtempo is echter nog langzaam (het hart contraheert 10 maal in 20 sec.) en de contractiliteit van de kamer is afgenomen.

De curven van fig. 58, 59, 60 en 61 toonen aan, dat ook de werking van adonis II in hooge mate reversibel is. Fig. 58 geeft de contracties van het hart voor de vergiftiging weer; er zijn 14 systolen aanwezig in 20 sec. De curven van fig. 59 werden 15 min. nadat 1.2 mg adonis II aan de doorstroomingsvloeistof was toegevoegd geregistreerd; de kamercontracties zijn zeer laag. Onmiddellijk na het registreeren van deze curven werd de doorstroomingsvloeistof twee maal ververscht en 15 min. na de curven van fig. 59 registreerde ik de curven van fig. 60, die een groep van LUCIANI weergeven. In mijn aantekeningen vond ik vermeld, dat in de pauze vóór en na deze groep van LUCIANI de boezems bleven kloppen; de boezemcontracties zijn in de curven van fig. 60 echter nauwelijks zichtbaar. Na het registreeren van deze curven werd de doorstroomingsvloeistof nog twee maal ververscht en 28 min. na de curven van fig. 60 werden de curven van fig. 61 geregistreerd. Het normale rythme is weer aanwezig, het slagtempo is echter nog langzaam, het hart contraheert 9 maal in 20 sec.

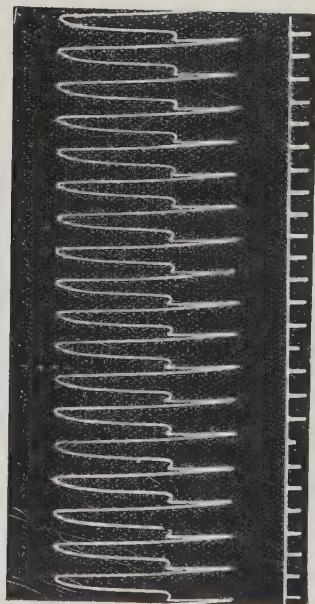


Fig. 58.

Curven van een niet-vergiftigd hart.

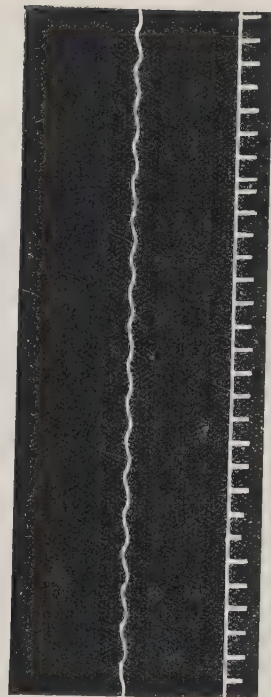


Fig. 59.

Vergiftiging met adonis II; registratie 20 min. na de curven van fig. 58. De kamercontracties zijn zeer laag.

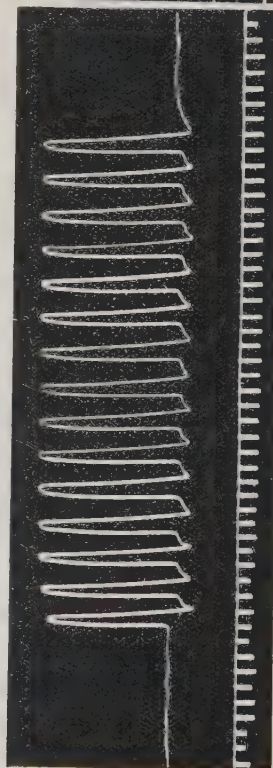


Fig. 60.

15 min. na de curven van fig. 59. De doorstroomingsvloeistof werd na het registreren van de curven van fig. 59 twee maal ververscht. Groep van LUCIANI van de kamer.

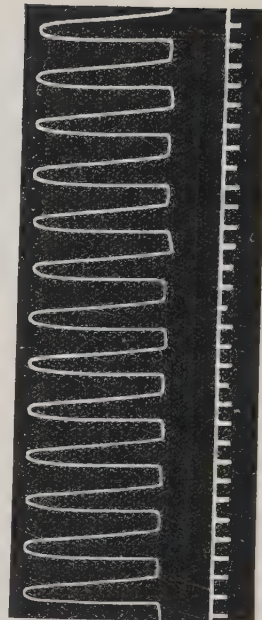


Fig. 61.

28 min. na de curven van fig. 60. Adonis II is uitgewaschen; het hart heeft zich in hooge mate hersteld.

III. DE WERKING DER ADONIS-GLUCOSIDEN OP HET KIKKERHART IN SITU.

ONDERZOEK MET DEN SNAARGALVANOMETER.

Methodiek.

Boezems en kamer van een kikkerhart werden op de gewone wijze gesuspendeerd. De bewegingen van dunne rietjes, die in verticalen stand aan de hefboomen waren bevestigd, werden tegelijk met de uitslagen van de snaar gefotografeerd. In de curven vinden we van boven naar beneden: de uitslagen van den kamerhefboom (K), de uitslagen van den hefboom der boezems (B), het electrocardiogram en den tijd in $\frac{1}{5}$ sec.

Ik gebruikte voor dit onderzoek den snaargalvanometer van EINTHOVEN (geconstrueerd door de Eiga te Leiden). De eene onpolariseerbare electrode werd geplaatst aan de kamerpunt, de andere aan de boezems. Een electrisch lampje, dat bij het praeparaat was geplaatst, maakte het mogelijk gedurende de registratie het hart te inspecteeren. Wanneer zich bij een contractie gedurende de inspectie bijzonderheden voordeden, kon ik het electrogram van deze systole aanduiden door na de contractie even het licht te onderscheppen, dat van den snaargalvanometer naar het registratie-apparaat ging.

De praeparaten werden in den dij-lymphezak geïnjectieerd. Wanneer vergiftiging uitbleef, injectieerde ik bovendien nog een kleine hoeveelheid der glucosiden in de peritoneaalholte.

Vóór de vergiftiging werden steeds eenige electrocardiogrammen geregistreerd.

BEELD DER VERGIFTIGING.

Eerste stadium.

CITRON (40) beschreef in 1921, dat adonigeen het P-R-interval bij het kikkerhart verlengt. In mijn proeven zag ik deze verlenging van het P-R-interval na injectie van adonis I, adonis II, adovern en adonigeen. Uit tien willekeurige curven stelde ik de volgende tabel samen:

Duur van het P-R-interval.	
vóór injectie	20—30 min. na injectie
0.3 sec.	0.4 sec.
0.5 "	0.5 "
0.4 "	0.7 "
0.4 "	0.5 "
0.5 "	0.55 "
0.5 "	0.6 "
0.55 "	0.65 "
0.55 "	0.45 "
0.45 "	0.5 "
0.45 "	0.6 "

Een ander verschijnsel, dat na injectie van adonis-paeparaaten geregeld optreedt, is de verandering van den T-top in negatieven zin. De curven van fig 62 en 63 geven hiervan een voorbeeld. De

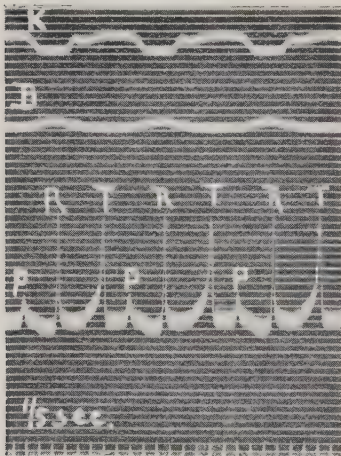


Fig. 62.
positieve T-toppen.

Niet-vergiftigd hart. Hooge,

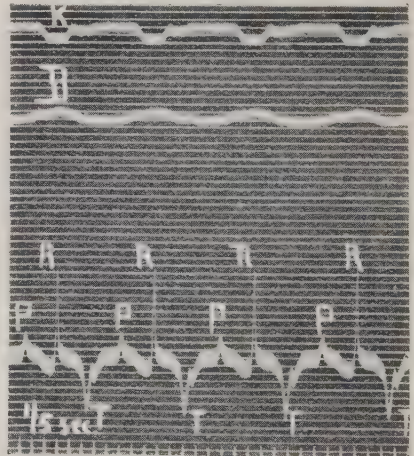


Fig. 63.
zijn negatief geworden.
Vergiftiging met adovern. De T-toppen

curven van fig. 62 werden vóór de vergiftiging geregistreerd; de T-top is positief en bijna even hoog als de R-top, de verbindingslijn tusschen den R-top en den T-top ligt boven het niveau van den ruststand van de snaar. De curven van fig. 63 werden door hetzelfde hart 10 min. na injectie van 0.05 cc adovern geleverd. De T-top is negatief geworden, de lijn, die den R-top en den T-top verbindt, is gedaald.

Tweede stadium.

DE BOER (15) toonde in 1918 aan, dat bij vergiftiging met digitalis een kameralternans kan voorkomen, bij welke gedurende de kleine alternanssystole een gedeelte van de kamerspier inactief blijft. In het voorgaande beschreef ik reeds, dat deze vorm van kameralternans eveneens voorkomt na injectie van adonis-paeparaaten (vgl. fig. 13, 15, 18 en 25); de curven van fig. 64 toonen dit

nogmaals aan. Twee uur voor het registreeren van deze curven injicieerde ik 0.02 cc adovern in den dij-lymphesak; 50 min. later nog 0.03 cc en 40 min. daarna werd 0.08 cc adovern in de peritoneaalholte geïnjecteerd. De 2^e en 4^e kamersystole van de figuur

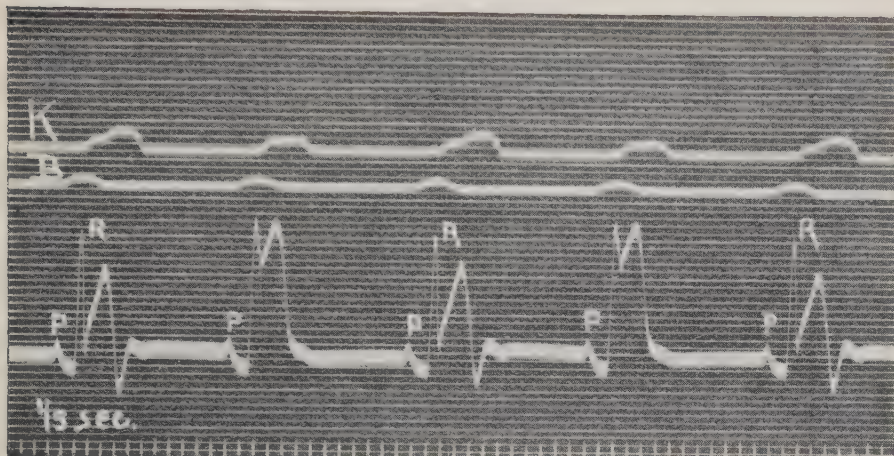


Fig. 64.

Vergiftiging met adovern, Kameralternans; bij de 2^e en 4^e kamersystole zag ik een hernia aan de kamerpunt; het electrogram van deze contracties vertoont de basale component.

zijn contracties met partiële asystolie van de kamerpunt. Tijdens het registreeren zag ik bij deze systolen een hernia aan de kamerpunt. Het electrogram van deze kamercontracties vertoont de basale component.

Bij het bespreken van fig. 27 wees ik erop, dat kameralternans geleidelijk kan overgaan in het gehalveerde kamerrhythme met abortiefsystolen; bij de opeenvolgende kleine alternanssystolen komt een steeds kleiner wordend gedeelte der kamerspier tot contractie, totdat tenslotte elke tweede periodische impuls slechts een gedeelte der kamerbasis tot contractie brengt en het gehalveerde kamerrhythme is ontstaan. Ook bij het hart, dat de curven van fig. 64 leverde, zag ik dezen geleidelijken overgang van kameralternans naar het gehalveerde rhythme van de kamer. Dit blijkt uit de curven van fig. 65, die 12 min. na de curven van fig. 64 werden geregistreerd. In fig. 65 is het gehalveerde kamerrhythme aanwezig; de eerste en de derde kamercontractie zijn normale systolen; de tweede en de vierde kamercontractie zijn abortiefsystolen. Het electrogram van de abortiefsystolen vertoont een monophasischen, positieven uitslag. Tijdens het registreeren zag ik, dat bij deze systolen alleen het rechter, ventrale deel der kamerbasis contraheerde. Na de normale kamercontracties is de ruststand van de snaar op een hooger niveau dan na de abortiefsystolen.

Wanneer we de electrogrammen van de normale kamercontracties

ties van fig. 64 vergelijken met die van fig. 63, zien we, dat de volgende veranderingen zijn opgetreden:

1. De basis van den R-top is breeder geworden.
 2. De T-top is veranderd in negatieven zin.
 3. De verbindingslijn tusschen den R-top en den T-top is gedaald.
 4. De duur van het kamerelectrogram is toegenomen.
- Deze veranderingen in het kamerelectrogram werden in 1918

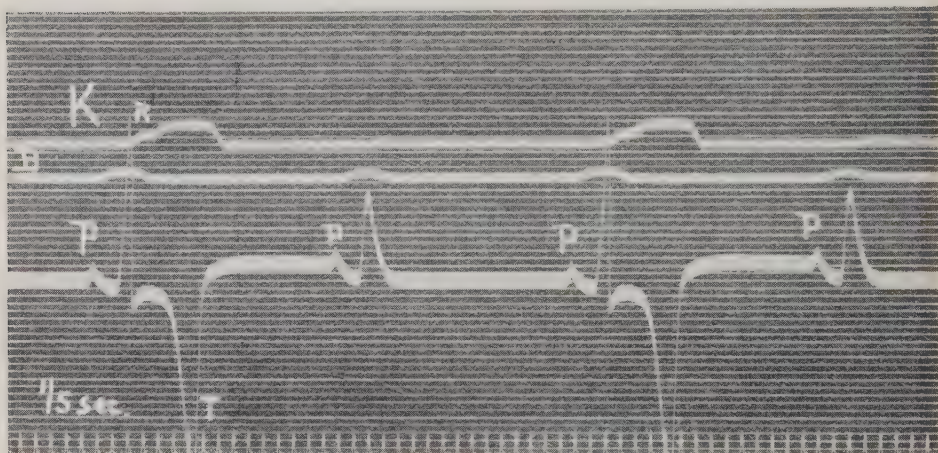


Fig. 65.

Vergiftiging met adovern. Gehalveerd kamerrhythme; de 2e en 4e contractie zijn abortiefsystolen; het electrogram van deze contracties vertoont een positieven, monofasischen uitslag. Bij de registratie nam ik waar, dat bij deze systolen alleen het rechter, ventrale deel der kamerbasis contraheerde.

door DE BOER (16) beschreven bij vergiftiging met digitalis of antiarine; ze komen tot stand, doordat de prikkelgeleiding door de kamerspier is verlangzaamd; de apicale component van het kamerelectrogram is ten opzichte van de basale component naar achteren verschoven.

Bij het bespreken van fig. 20 en fig. 22 bleek reeds, dat meerdere opeenvolgende kamersystolen contracties met partiële asystolie kunnen zijn. De curven van fig. 66, die 158 min. na injectie van 0.6 mg adonis II werden geregistreerd, toonen dit nogmaals aan. Tijdens het registreren van deze curven werd het licht onderschept na elke contractie, waarbij een duidelijke hernia aan de punt aanwezig was. De eerste kamercontractie in de figuur is een echte abortiefsystole. In mijn aantekeningen vond ik vermeld, dat bij deze systole alleen het rechter, ventrale gedeelte van de kamerbasis contraheerde. Het mechanogram van deze abortiefsystole vertoont alleen een opwaartschen uitslag; daarna blijft de hefboom op hetzelfde niveau; de contractie van het deel der kamerbasis heeft geen invloed op de verplaatsing van het bloed uit de kamer. Bij de volgende systolen contraheerde, zooals uit

mijn aantekeningen blijkt, een grooter gedeelte van de kamerspier dan bij de eerste kamercontractie.

De curven van fig. 67, die 48 min. na injectie van 0.02 cc adovern werden geregistreerd, geven een voorbeeld van uitval van kamersystolen. De 3e, 5e en 8e boezemcontractie worden niet door een kamersystole gevolgd. De 1e, 3e en 4e kamersystole ontstaan na een

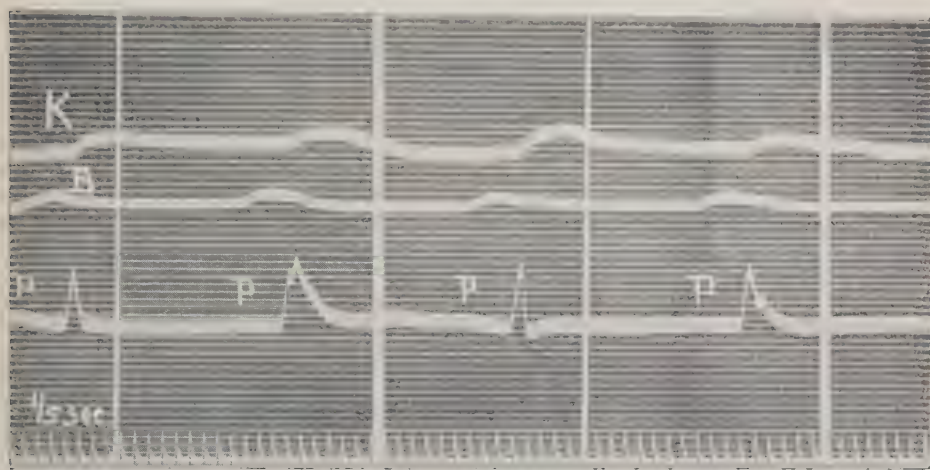


Fig. 66.

Vergiftiging met adonis II. Bij alle 4 contracties zag ik een hernia aan de kamerpunt. De eerste kamercontractie is een abortiefsystole.

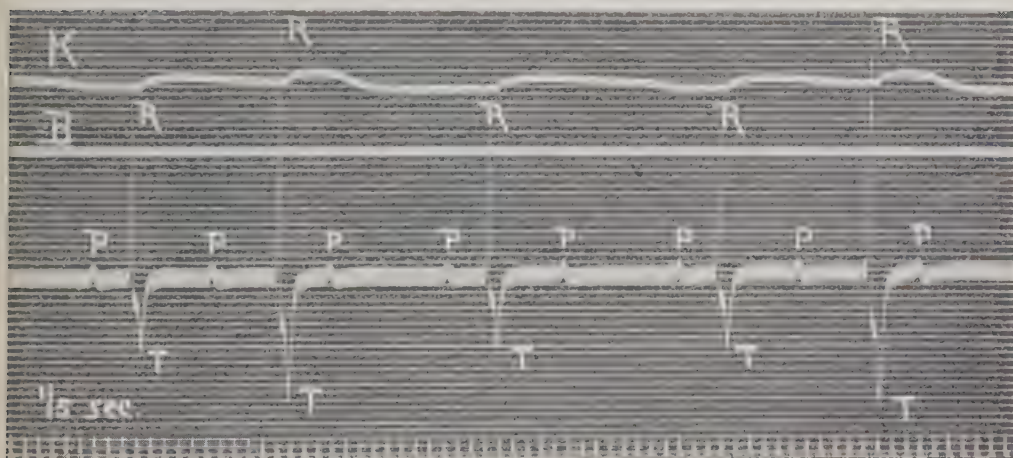


Fig. 67.

Vergiftiging met adovern. „Dropped heartbeat”. Het P-R-interval van de 2e en 5e kamersystole is sterk verlengd; de T-top is veranderd in negatieven zin,

verlengde kamerpauze. De electrogrammen van deze contracties vertoonen de volgende punten van verschil met die van de 2^e en 5^e kamercontractie, die na een kortdurende kamerpauze ontstaan:

1. Het P-R-interval is verkort.
2. De R-top is verlaagd.
3. De T-top is in positieven zin veranderd.

(De breedte van de bases der R-toppen is in deze figuur niet zuiver te beoordeelen, daar de uitslagen van de snaar te snel zijn.)

De genoemde punten van verschil toonen aan, dat na een verlengde kamerpauze de prikkelgeleiding van de boezems naar de kamer en de prikkelgeleiding in de kamerspier is versneld. Het P-R-interval van de 2^e en 5^e kamercontractie duurt bijna 1 seconde, dit is bijna tweemaal zoo lang als het P-R-interval van de 1^e, 3^e en 4^e kamercontractie. Doordat de 2^e en 5^e kamercontractie verlaat ontstaan, vindt de eerstvolgende periodische impuls de kamer refractair; we zien in de curven een duidelijk voorbeeld van „dropped heartbeat”. In de T-toppen van alle kamerelectrogrammen is de hak van SAMOJLOFF uitgesneden; deze hak is de uiting van de basisnegativiteit, die nog voortduurt.

Ook de curven van fig. 68 toonen aan, dat na een verlengde kamerpauze de snelheid van prikkelgeleiding van boezems naar

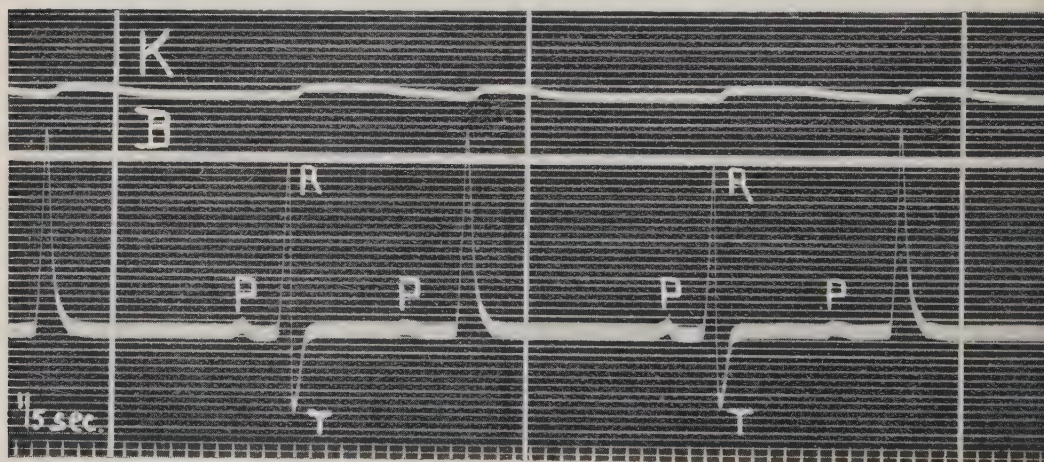


Fig. 68.

Vergiftiging met adovern. Bigeminie van boezems en kamer. Elke tweede bigeminusslag ontstaat verlaat; het P-R-interval van deze contractie is sterk verlengd. Bij elke tweede bigeminussystole bestond een hernia aan de kamerpunt.

kamer is toegenomen (of dat de kamerspier na een verkorte latente periode tot contractie komt). Deze curven werden 92 min. na injectie van 0.05 cc adovern geregistreerd. Er bestaat bigeminie van boezems en kamer; elke tweede bigeminusslag van de boezems ontstaat verlaat; elke tweede bigeminusslag van de kamer ontstaat

na een verlengd P-R-interval. Door deze twee omstandigheden is de periode van den tweeden bigeminusslag van de kamer slechts weinig langer dan de periode van den eersten bigeminusslag. Elke tweede bigeminusslag van de kamer is een contractie met partiële asystolie. In mijn aantekeningen vond ik vermeld, dat het licht werd onderschept na een kamersystole, waarbij een hernia aan de punt aanwezig was. Het electrogram van deze systolen vertoont de basale component. De 2^e en 4^e P-top zijn verbreed; dat wijst erop, dat bij deze boezemcontracties de prikkelgeleiding in de boezemspier is vertraagd.

Derde stadium.

In de curven van fig. 69, die 76 min. na injectie van 0.6 mg adonis II werden geregistreerd, zien we het begin van een groep van LUCIANI. In de voorafgaande pauze staan boezems en kamer stil. De eerste systole van de groep is een contractie in het gehalveerde rythme van boezems en kamer; daarna treedt het normale rythme op. Het P-R-interval van de 1^e contractie is even lang als het P-R-interval van de 2^e contractie; bij de daaropvolgende systolen wordt het P-R-interval steeds langer en veranderen de T-toppen in negatieven zin.

DE BOER (23) en VAN DER ZIJPP (148) hebben beschreven, dat gedurende een groep van LUCIANI het normale rythme kan overgaan in het A.-V.-rythme. De curven van fig. 70 geven hiervan een voorbeeld. 120 min. voor het registreeren van deze curven injecteerde ik 0.02 cc adovern in den dij-lymphesak en 50 min. later nog 0.01 cc; 20 min. daarna werd 0.01 cc adovern in de peritoneaalholte geïnjecteerd en 50 min. daarna nog 0.02 cc. Daarna traden groepen van LUCIANI op. In fig. 70 is het begin van één van deze groepen weergegeven; in de voorafgaande pauze staan boezems en kamer stil. In het begin van de groep pulseert het hart gedurende 3 systolen in het normale rythme; daarna ontstaat het A.-V.-rythme. Bij de eerste systolen van het A.-V.-rythme ontstaat de boezemcontractie vóór de kamercontractie; de boezems komen bij de volgende systolen steeds later tot contractie. De prikkel ontstaat steeds meer kamerwaarts.

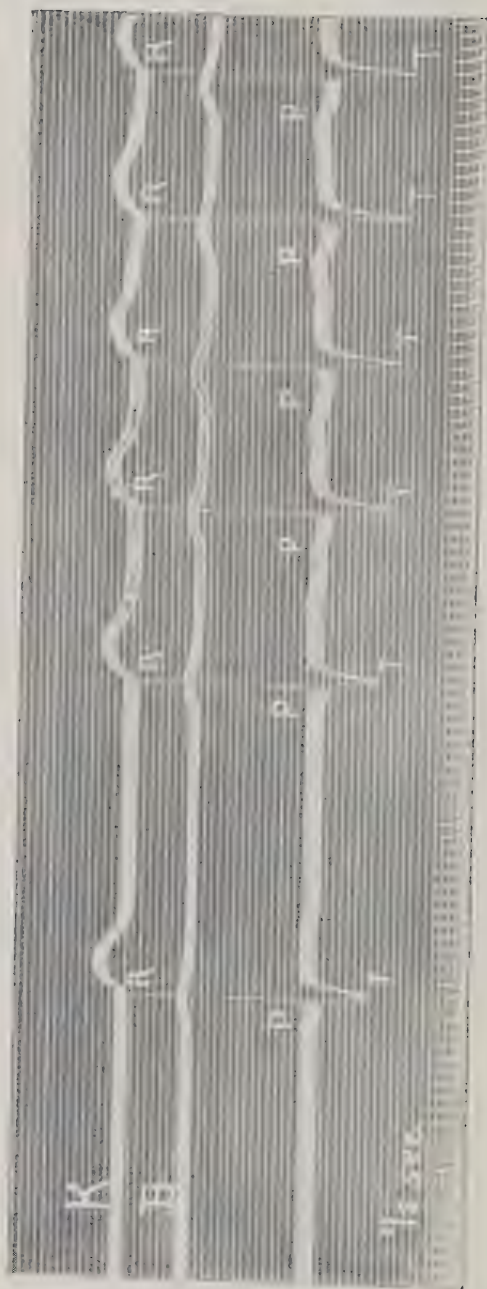


Fig. 69.

Verslitting met adonis II. Begin van een groep van LUCIANI van boezems en kamer. De eerste contractie is een systole in het gehalveerde rythme; bij de 2e contractie ontstaat het normale rythme; het P-R-interval wordt na de 2e contractie steeds langer; de T-top verandert in negatieven zin.

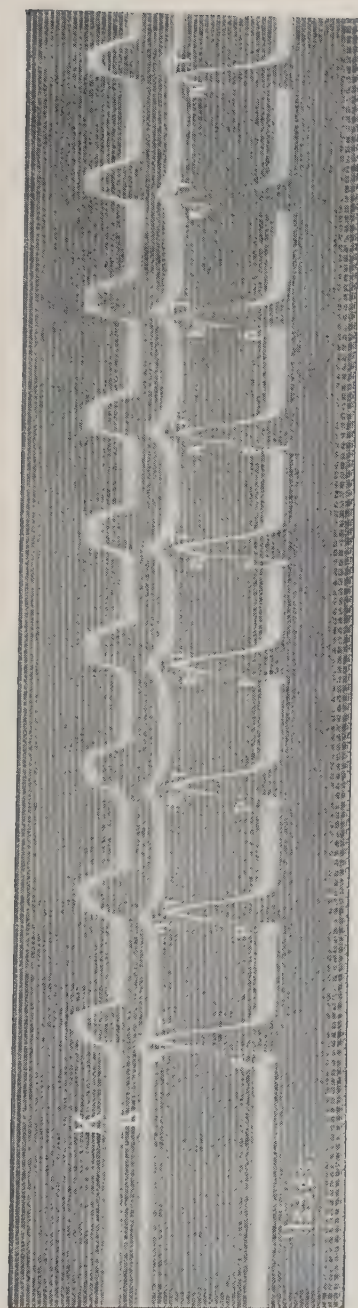


Fig. 70.
 Vergiftiging met adovern. Begin van een groep van LUCIANI van boezems en kamer. Na 3 systolen in het normale rythme ontstaat het A.-V.-rythme; de prikkel ontstaat steeds verder kamerwaarts.

IV. DE WERKING DER ADONIS-GLUCOSIDEN OP DE BLOEDVATEN VAN RANA ESCULENTA.

Op pag. 29 vermeldde ik, dat na injectie van adonis-glucosiden de vulling van het hart in situ toeneemt. Om na te gaan of deze vermeerderde vulling door perifere vasoconstrictie wordt veroorzaakt, nam ik proeven met het praeparaat van LAEWEN (82), dat ik wijzigde op de manier, die in 1910 door TRENDELENBURG (145) is aangegeven.

Methodiek. Bij een groote gedecerebreerde of gedecapiteerde *Rana esculenta* werd een rechthoekig gedeelte van den buikwand, dat aan de binnenzijde de mediaan verlopende v. abdominalis bevatte, aan den cranialen en aan beide laterale kanten losgeknipt; de basis bleef aan het bekken bevestigd. Het losgeknipte deel van den buikwand werd naar buiten en naar caudaal omgeklapt. Vervolgens werden onderbonden: de venen, die van de v. abdominalis naar de blaas verlopen, het rectum, de blaas en de venae renalis advehentes. De cranialen van de ligaturen gelegen ingewanden en ingewanddeelen werden verwijderd met uitzondering van de aorta abdominalis. Het dier werd ter hoogte van de lever dwars doorgeknipt en het ruggemerg grondig verwoest. In de buikaorta werd een canule gebracht, die met plasticine en spelden onbeweeglijk op de kikkerplank bevestigd werd. Een flesch van MARIOTTE diende als reservoir voor de doorstroomingsvloeistof, die door een gummislangetje de canule bereikte en na passage van het vaatstelsel der achterpooten het praeparaat alleen door de v. abdominalis kon verlaten. Het bleek overbodig, een canule in deze vene in te brengen; eenige wollen draadjes, die tegen de opening van de vene werden gelegd, zorgden op voldoende wijze voor den afvoer van de doorstroomingsvloeistof. Wanneer het aantal druppels, dat het praeparaat verliet, gedurende 10 minuten constant was, werd de te onderzoeken oplossing door de gummislang heen in de canule geïnjecteerd. De drukverhooging, die van deze injectie het gevolg was, deed het aantal druppels toenemen; dit duurde evenwel slechts 1—2 minuten. Daarna kwara de vaatwerking der geïnjecteerde glucosiden tot uiting. Een vermindering van het aantal druppels per minuut is — onder bepaalde, straks te noemen voorzorgen — een bewijs van vasoconstrictie. Het bleek, dat vóór en na de injectie het aantal druppels per cc constant was. Van een veranderde grootte der druppels door een verandering van de oppervlaktespanning was dus geen sprake.

Als doorstroomingsvloeistof gebruikte ik een Ringer-oplossing, die weinig bicarbonaat bevatte, omdat in te sterk alcalisch milieu de adonis-glucosiden vrij snel worden gesplitst en hun werkzaamheid afneemt (vgl. pag. 20). De vloeistof had de volgende samen-

stelling: $\text{NaCl} = 6.5$, $\text{KCl} = 0.1$, $\text{CaCl}_2 = 0.2$, $\text{NaHCO}_3 = 0.03$, aqua dest. ad 1000, $\text{pH} = 7.1$. Daar eventueele corpusculaire verontreinigingen de vaten van het praeparaat kunnen verstopen, het aantal druppels doen dalen en zoo vasoconstrictie nabootsen, werd de vloeistof gefiltreerd. Aan corpusculaire verontreinigingen schrijf ik toe, dat bij het gebruik van ongefiltreerde Ringer-oplossing het aantal druppels na de injectie niet weer stijgt tot het getal van uitgang. Dit was bijv. het geval in de volgende proef, bij welke ik ongefiltreerde Ringer gebruikte:

Tabel 1. 10 uur 39 druppels per minuut.

10.05	"	37	"	"	"
10.10	"	37	"	"	"
injectie van 1 cc 8% adovern-oplossing.					
10.11	uur	35	druppels per minuut.		
10.12	"	6	"	"	"
10.15	"	5	"	"	"
10.20	"	6	"	"	"
10.25	"	7	"	"	"
10.30	"	10	"	"	"
10.35	"	11	"	"	"
10.40	"	13	"	"	"
10.45	"	16	"	"	"
10.55	"	18	"	"	"
11	"	17	"	"	"
11.05	"	22	"	"	"
11.25	"	27	"	"	"
11.30	"	27	"	"	"
11.35	"	27	"	"	"

Dat bovenstaande getallen bewijzend zijn voor vasoconstrictie komt alleen door de omstandigheid, dat bij deze proef de vaatvernauwing zeer sterk was.

Een dergelijke sterke vasoconstrictie zag ik echter slechts één maal bij 35 experimenten. In de andere proeven was de vaatvernauwing slechts even aangeduid en zeer vluchtig. In deze gevallen mag men m.i. alleen vasoconstrictie aannemen, als het aantal druppels weer de uitgangswaarde bereikt. Als voorbeeld geef ik de uitkomsten van twee proeven; bij de eerste gebruikte ik ongefiltreerde, bij de tweede gefiltreerde Ringer:

Tabel 2. 11.10 uur 26 druppels per minuut

11.15	"	27	"	"	"
11.20	"	28	"	"	"
injectie van 1 cc 8% adovern-oplossing.					
11.23	uur	51	druppels per minuut.		
11.25	"	36	"	"	"
11.30	"	23	"	"	"
11.35	"	25	"	"	"
11.40	"	24	"	"	"
11.45	"	23	"	"	"
11.55	"	22	"	"	"
12	"	22	"	"	"
12.10	"	21	"	"	"
12.25	"	20	"	"	"

Het is mogelijk, dat bij deze proef vasoconstrictie bestond, het is evenzeer mogelijk, dat bij injectie ingebrachte verontreinigingen geleidelijk de vaten verstoppden.

Tabel 3.	2.10 uur	56 druppels per minuut.		
	2.15 "	57	"	"
	2.20 "	58	"	"
	injectie van 1 cc 9 % adovern-oplossing.			
	2.22 "	59 druppels per minuut.		
	2.25 "	51	"	"
	2.30 "	55	"	"
	2.35 "	59	"	"
	2.40 "	59	"	"
	2.45 "	58	"	"
	2.50 "	57	"	"
	2.55 "	57	"	"

Deze getallen zijn bewijzend voor een zwakke, snel voorbijgaande vasoconstrictie, die na injectie van adovern geregeld optreedt; eveneens na injectie van adonis I komt ze geregeld voor. Als voorbeeld geef ik de volgende getallen:

Tabel 4.	10.15 uur	54 druppels per minuut.		
	10.20 "	55	"	"
	10.25 "	54	"	"
	injectie van 1 cc 9 % oplossing van adonis I.			
	10.28 "	40 druppels per minuut.		
	10.30 "	29	"	"
	10.32 "	29	"	"
	10.35 "	32	"	"
	10.37 "	34	"	"
	10.40 "	35	"	"
	10.42 "	34	"	"
	10.45 "	34	"	"
	10.47 "	34	"	"
	10.50 "	34	"	"
	10.52 "	34	"	"
	10.55 "	34	"	"

De tabellen 3 en 4 geven een voorbeeld van de zwakke, kortdurende vasoconstrictie, die ik na injectie van de genoemde doses adovern en adonis I geregeld zag optreden. Een sterke vaatvernauwing, zooals in tabel 1, is een uitzondering. In dit verband vermeld ik nogmaals, dat BUBNOFF na adonis-paraeparaten vasoconstrictie waarnam (vgl. pag. 4), GUIRLET daarentegen niet (vgl. pag. 7). Bij het beoordeelen van dit verschil moeten we dus niet alleen rekening houden met een verschillende werkzaamheid der gebruikte paraeparaten en met den invloed van de alcaliciteit van het milieu, maar ook met verschillen in de gevoeligheid van de proefdieren.

De vaatwerking van adonis II is aan het paraeparaat van LAEWEN-TRENDELENBURG niet te bestudeeren, daar adonis II in alcoholische oplossing moet worden gebruikt en een alcoholische Ringer-oplossing geeft, zooals mij bleek, op zichzelf reeds vasoconstrictie.

Tenslotte een opmerking over de oedemen, die tijdens doorstroming in de huid-lymfhezakken worden gevormd.

TRENDELENBURG gebruikte bij zijn experimenten over de vaatwerking van adrenaline één praeparaat voor verschillende proeven. Hij schreef: „Het praeparaat wordt pas onbruikbaar door postmortale ontbinding, die eerst na 2 à 5 dagen optreedt. De oedemen der huid-lymfhezakken, die vaak optreden nadat men eenige uren met Ringer-oplossing heeft doorstroomd, storen het onderzoek niet.” Dit laatste moge juist zijn voor het onderzoek van een stof als adrenaline, die een zeer sterke vasoconstrictie geeft, voor stoffen als de adonis-glucosiden, waarvan de vasoconstrictore werking zwak is, lijkt me deze meening niet logisch. Ik nam waar, dat na 1 à 2 uur doorstromen geregeld groote oedemen waren gevormd; de huid was gespannen; wanneer men de huid inknipte liep de groote hoeveelheid oedeemvloeistof met kracht af. Dergelijke massale oedemen moeten wel mechanisch de kleine, dunwandige venen in het onderliggende weefsel comprimeeren. Daaraan schrijf ik toe, dat bij doorstromen met gefiltreerde Ringer-oplossing het aantal druppels per minuut in den loop van een paar uur geleidelijk daalt. Het regelmatig optreden van oedemen scheen mij voor mijn proeven een bezwaar te zijn, dat ik trachtte te ontgaan, door voor elke proef een versch praeparaat te vervaardigen en door de adonis-glucosiden te injecteeren zoo gauw de druppelsnelheid constant was. De proef was dan reeds afgelopen, voordat zich groote oedemen hadden gevormd. Ik moet wel aannemen, dat VAN DER ZIJPP bij zijn experimenten met convallamarine en convallatoxine op dezelfde wijze te werk ging, anders laat zich zijn opmerking: „Pooten, waarbij oedeem optrad, werden voor de bepalingen niet gebruikt” moeilijk verklaren.

V. SAMENVATTING.

Een overzicht werd gegeven van de wetenschappelijke literatuur over de pharmacologische en therapeutische werking en de chemische samenstelling van *Adonis vernalis*.

Volgens de methode van dubbele suspensie en met behulp van den snaargalvanometer van EINTHOVEN bestudeerde ik de verschijnselen, die na injectie van *adonis I*, *adonis II*, *adovern* en *adonigeen* optreden aan het hart van *Rana esculenta*. Zoowel in het vergiftigingsbeeld van de boezems als in dat van de kamer werden 3 stadia onderscheiden:

I. VERGIFTIGINGSBEELD VAN DE KAMER.

1. *Eerste vergiftigingsstadium.*

De tonus van de kamerspier steeg (fig. 1 en fig. 2); het slagtempo daalde (tabel op pag. 25); de duur van het refractairstadium nam toe (fig. 4 en fig. 5). De prikkelgeleiding van boezems naar kamer was verlangzaamd (tabel pag. 75); eveneens de prikkelgeleiding door de kamerspier werd langzamer (fig. 62 en fig. 65). Na een extraprikkel ontstonden soms geïnterpoleerde extrasystolen (fig. 6) en gefractionneerde extrasystolen (fig. 9). Wanneer het slagtempo zeer langzaam was, kon ik, door een verlengde kamerpauze op te wekken, het normale rythme overzetten in het A.-V.-rythme (fig. 11 en fig. 12). Door verwarming van den sinus venosus kon ik in één experiment kamerfibrilleeren doen ontstaan (fig. 10).

2. *Tweede vergiftigingsstadium.*

In dit stadium traden op: Kameralternans, gefractionneerde systolen, abortiefsystolen, bigeminie en halveering van het kamer-rythme.

a. *Kameralternans.* Wanneer de groote en de kleine alternanssystolen veel in hoogte verschilden was de kleine alternanssystole meestal een contractie met partiële asystolie (fig. 64). Dikwijls wisselde kameralternans spontaan af met normale kamercontracties (fig. 15); na een extraprikkel kon alternans ontstaan (fig. 14); eveneens kon een extraprikkel alternans doen verdwijnen (fig. 15). In één experiment, waarin kameralternans aanwezig was, ontstond spontaan kortdurend kamerfibrilleeren (fig. 18). Door inspectie stelde ik vast, dat zoowel bij de groote als bij de kleine alternanssystole een gedeelte van de kamerspier inactief kan blijven (fig. 20). Het bleek, dat vele opeenvolgende kamersystolen contracties met partiële asystolie kunnen zijn (fig. 22 en fig. 66).

b. *Gefractionneerde systolen.* Dikwijls traden in het tweede vergiftigingsstadium gefractionneerde systolen op. Wanneer de kamer pulseerde in een alternans, konden na een gefractionneerde systole normale contracties optreden (fig. 24); ook kon na een gefractionneerde systole het gehalveerde kamerrhythme ontstaan (fig. 25 en fig. 34); zoowel deze overgang van alternans naar normale kamersystolen als de overgang van alternans naar het gehalveerde kamerrhythme was een gevolg van de verlengde pauze, die gewoonlijk op de gefractionneerde systole volgde.

c. *Abortiefsystolen.* Een kameralternans, waarvan de kleine systole een contractie was met partiële asystolie, kon geleidelijk overgaan in het gehalveerde kamerrhythme met abortiefsystolen, doordat bij de opeenvolgende kleine alternanssystolen een steeds grooter deel der kamerspier inactief bleef, zoodat tenslotte bij elken tweeden periodischen impuls slechts een klein gedeelte der kamerbasis contraheerde (fig. 27 en fig. 65). Wanneer het gehalveerde kamerrhythme met abortiefsystolen aanwezig was, kon ik een kunstmatig 3-1-rhythme van de kamer onderhouden, door aan het einde der diastole van de abortiefsystole een extraprikkel te geven aan de kamerbasis (fig. 29).

d. *Bigeminie.* Drie vormen van bigeminie traden op:

1. Beide bigeminusslagen waren normale kamercontracties (fig. 31).
2. De eerste bigeminusslag was een normale kamercontractie; de tweede bigeminusslag was een contractie met partiële asystolie (fig. 21 en fig. 32).
3. De eerste bigeminusslag was een normale kamercontractie; de tweede bigeminusslag was een gefractionneerde systole (fig. 26).

e. *Halveering van het kamerrhythme.* Het gehalveerde kamerrhythme ontstond op drie wijzen uit het tweemaal zoo frequente normale rhythme:

1. Plotseling (fig. 33).
2. Geleidelijk; als tussenstadium trad kameralternans op (fig. 34 en fig. 35).
3. Geleidelijk; als tussenstadium trad op groeppvorming door systolenuitval (fig. 36).

Ik kon het gehalveerde kamerrhythme overzetten in het normale rhythme, door aan de kamerbasis een extraprikkel te geven in het einde der kamerpauze (fig. 39), of door een extraprikkel aan de kamerbasis te geven in het einde der diastole (fig. 40). Door een verlengde kamerpauze op te wekken kon ik het normale rhythme in het gehalveerde rhythme van de kamer overzetten (fig. 41).

3. *Derde vergiftigingsstadium.*

In dit stadium traden groepen van LUCIANI op. Vaak waren gedurende een groep van LUCIANI gefractionneerde systolen aanwezig (fig. 49 en fig. 50). Bij één experiment bestond totaal blok: in dit geval ontstonden de groepen van LUCIANI van de kamer en de groepen van LUCIANI van de boezems onafhankelijk van elkaar (fig. 52).

Soms ging na injectie van adonis I de vergiftiging terug; de vergiftigingsstadia werden in omgekeerde volgorde doorlopen (fig. 53).

De curven van fig. 15, fig. 16 en fig. 50 toonen aan, dat de kamerspier zich gedurende een verlengde kamerpauze in hooge mate kan herstellen.

II. VERGIFTIGINGSBEELD VAN DE BOEZEMS.

1. *Eerste vergiftigingsstadium.*

In dit stadium daalde het slagtempo der boezems.

2. *Tweede vergiftigingsstadium.*

In dit stadium traden op: alternans der boezems (fig. 42), bigeminie (fig. 46 en fig. 47) en halveering van het boezemrhythme.

De halveering van het boezemrhythme kwam op twee wijzen tot stand:

1. Plotseling (fig. 43).

2. Geleidelijk; als tusschenstadium trad op groepvorming door systolenuitval (fig. 44).

Spontane wisselingen tusschen het normale en het gehalveerde rhythme der boezems werden beschreven (fig. 45).

Door Ringer-oplossing op de boezems te spuiten kon ik bigeminie der boezems overzetten in het normale rhythme (fig. 47); eveneens kon ik door Ringer-oplossing op de boezems te spuiten het A.-V.-rhythme overzetten in het normale rhythme (fig. 48).

3. *Derde vergiftigingsstadium.*

In dit stadium traden groepen van LUCIANI op (fig. 51 en fig. 69). Gedurende een groep van LUCIANI kon het normale rhythme overgaan in het A.-V.-rhythme (fig. 70).

Bij mijn experimenten met het geïsoleerde kikkerhart bleek, dat adonis I (fig. 55, fig. 56 en fig. 57) en adonis II (fig. 58, fig. 59, fig. 60 en fig. 61) gemakkelijk door spoelen met Ringer-oplossing zijn uit te wasschen, waardoor een bijna volledig herstel van het hart optreedt.

Aan het praeparaat van LAEWEN—TRENDLENBURG gaven adonis I en adovern een zwakke, kortdurende vasoconstrictie.

SUMMARY.

A synopsis is given of the scientific literature on the pharmacological and therapeutical action and the chemical composition of *Adonis vernalis*.

With the double suspension method and with the aid of EINTHOVEN's string-galvanometer I studied the phenomena which occur in the heart of *Rana esculenta* after injection with adonis I, adonis II, adovern and adonigen. Both in the intoxication of the auricles and in that of the ventricle 3 stages were distinguished:

I. INTOXICATION OF THE VENTRICLE.

1. *First stage of intoxication.*

The tone of the ventricular muscle increased (fig. 1 and fig. 2), the rate of pulsation decreased (table on p. 25), the duration of the refractory stage increased (fig. 4 and fig. 5). The conductivity from the auricles to the ventricle was retarded (table p. 73); the conductivity through the ventricular muscle also became slower (fig. 62 and fig. 63). After an extra stimulus interpolated extrasystoles (fig. 6) and deformed (fractionated) extrasystoles (fig. 9) also sometimes occurred. When the rate of pulsation was very slow, I was able, by producing a prolonged ventricular interval, to change the normal rhythm into the A.-V.-rhythm (fig. 11 and fig. 12). By heating the sinus venosus I was able, in one experiment, to produce ventricular fibrillation (fig. 10).

2. *Second stage of intoxication.*

In this stage occur: Ventricular alternation, deformed (fractionated) systoles, abortive systoles, coupling of the ventricular beats and the ventricular halved rhythm.

a. *Ventricular alternation.* When the large alternation systoles differed greatly in height from the small ones, the small systole was generally a contraction with partial asystolia (fig. 64). Ventricular alternation frequently alternated spontaneously with normal ventricular contractions (fig. 15); it was found that, after an extra stimulus, alternation might occur (fig. 14), whilst an extra stimulus might also cause alternation to disappear (fig. 15). In one experiment, in which ventricular alternation was present, brief ventricular fibrillation occurred spontaneously (fig. 18). In one experiment I found on inspection that in the case both of the large and of the small alternation systole, part of the ventricular muscle may remain inactive (fig. 20). It was found that many successive ventricle systoles may be contractions with partial asystolia (fig. 22 and fig. 66).

b. *Deformed (fractionated) systoles.* Deformed (fractionated) systoles frequently occurred in the second stage of intoxication. When the ventricle pulsated in an alternation, normal systoles might occur after a deformed (fractionated) systole (fig. 24); the ventricular halved rhythm might also occur after a deformed (fractionated) systole (fig. 25 and fig. 54); both this transition from alternation to normal ventricle systoles and the transition from alternation to the ventricular halved rhythm was the result of the prolonged interval which usually followed the deformed (fractionated) systole.

c. *Abortive systoles.* It was found that a ventricular alternation, of which the small systole was a contraction with partial asystolia, might gradually pass into the ventricular halved rhythm with abortive systoles, owing to a continually larger part of the ventricular muscle remaining inactive during the successive small alternation systoles, so that finally with every second periodic impulse only a small part of the ventricular base contracted (fig. 27 and fig 65). When the ventricular halved rhythm with abortive systoles was present, I was able to maintain an artificial 3-1-rhythm of the ventricle by giving an extra stimulus to the base of the ventricle at the end of the diastole of the abortive systole (fig. 29).

d. *Coupling of the ventricular beats.* Three forms of this arrhythmia occurred:

1. Both beats were normal ventricular contractions (fig. 31).
2. The first beat was a normal ventricular contraction, the second beat was a contraction with partial asystolia (fig. 21, fig. 32).
3. The first beat was a normal ventricular contraction, the second beat was a deformed (fractionated) systole (fig. 26).

e. *The ventricular halved rhythm.* The ventricular halved rhythm originated in three ways from the normal rhythm:

1. Suddenly (fig. 33).
2. Gradually; ventricular alternation occurred as intermediate stage (fig. 34 and fig. 35).
3. Gradually; group formation as a result of omission of systoles occurred as intermediate stage (fig. 36).

I was able to transform the ventricular halved rhythm into the normal rhythm by giving an extra stimulus to the base of the ventricle at the end of the ventricular interval (fig. 39), or by giving an extra stimulus to the ventricular base at the end of the diastole (fig. 40). By producing a prolonged ventricular interval I was able to change the normal rhythm into the ventricular halved rhythm (fig. 41).

3. *Third stage of intoxication.*

In this stage LUCIANI groups occurred. During a LUCIANI group deformed (fractionated) systoles were frequently present (fig. 49 and fig. 50). In one experiment complete heart-block occurred, the LUCIANI groups of the ventricle and the LUCIANI

groups of the auricles occurring independently of each other (fig. 52).

After injection of adonis I the intoxication sometimes retrogressed; the stages of intoxication were passed through in the inverse order (fig. 55).

The curves of fig. 15, fig. 16 and fig. 50 show that the ventricular muscle may recover to a great extent during a prolonged ventricular interval.

II. INTOXICATION OF THE AURICLES.

1. *First stage of intoxication.*

In this stage the rate of pulsation of the auricles diminished.

2. *Second stage of intoxication.*

In this stage occurred: alternation of the auricles (fig. 42), coupling of the auricular beats (fig. 46 and fig. 47) and the auricular halved rhythm.

The auricular halved rhythm was produced in two ways:

1. Suddenly (fig. 43).
2. Gradually; group formation as a result of systole omission occurred as an intermediate stage (fig. 44).

Spontaneous alternation between the normal and the halved rhythm of the auricles is described (fig. 45).

By squirting Ringer solution on the auricles I was able to transform coupling of the auricular beats into the normal rhythm (fig. 47); I was also able, by squirting Ringer solution on the auricles, to transform the A.-V.-rhythm into the normal rhythm (fig. 48).

3. *Third stage of intoxication.*

In this stage LUCIANI groups occurred (fig. 51 and fig. 69). It was found that during a LUCIANI group the normal rhythm might pass into the A.-V.-rhythm (fig. 70).

In my experiments with the isolated frog's heart I found that adonis I (fig. 55, fig. 56 and fig. 57) and adonis II (fig. 58, fig. 59, fig. 60 and fig. 61) can easily be washed out with Ringer solution, as a result of which an almost complete recovery of the heart takes place.

Adonis I and adovern gave a weak vasoconstriction of short duration to the LAEWEN—TRENDELENBURG preparation.

ZUSAMMENFASSUNG.

Eine Übersicht der wissenschaftlichen Literatur über die pharmakologische und therapeutische Wirkung und die chemische Beschaffenheit der Adonis-vernalis-Pflanze wurde gegeben.

Nach der Methode von doppelter Suspension und mit Hilfe des EINTHOVENSCHEN Saitengalvanometers studierte ich die Erscheinungen, die nach Injektion von Adonis I, Adonis II, Adovern und Adonigen am Froschherzen (*Rana esculenta*) auftreten. Im Vergiftungsbild der Atrien und im Vergiftungsbild der Kammer unterschied ich 3 Stadien:

I. DAS VERGIFTUNGSBILD DER KAMMER.

1. *Erstes Stadium.*

Der Tonus des Kammermuskels stieg (Fig. 1 und Fig. 2); die Schlagfrequenz sank (Tabelle auf S. 25); die Dauer des Refraktärstadiums nahm zu (Fig. 4 und Fig. 5). Die Dauer des P-R-Intervalls nahm zu (Tabelle auf S. 73); die Erregung wurde langsamer durch die Kammer fortgeleitet (Fig. 62 und Fig. 65). Nach einem Induktionsschlag entstanden bisweilen interpolierte Kammerextrasystolen (Fig. 6) und missbildete Kammerextrasystolen (Fig. 9). Wenn die Schlagfrequenz sehr niedrig war, konnte ich, durch Herbeiführen einer verlängerten Kammerpause den normalen Rhythmus in den A.-V.-Rhythmus überführen (Fig. 11 und Fig. 12). In einem Experiment entstand nach Erwärmung des Sinus venosus Kammerflimmern (Fig. 10).

2. *Zweites Stadium.*

In diesem Stadium traten auf: Kammeralternans, missbildete Systolen, Abortivsystolen, Kammerbigeminie und der halbierte Kammerrhythmus.

a. *Kammeralternans.* Wenn die grossen und die kleinen Alternanssystolen viel in Höhe von einander abwichen, war die kleine Alternanssystole gewöhnlich eine Kontraktion mit teilweiser Asystolie (Fig. 64). Oft wechselte Kammeralternans spontan mit normalen Kammerkontraktionen ab (Fig. 15). Nach einem Extrareiz konnte Kammeralternans entstehen (Fig. 14); auch konnte ein Extrareiz Kammeralternans verschwinden machen (Fig. 15). In einem Experiment, in welchem Kammeralternans vorhanden war, entstand spontan kurzdauerndes Kammerflimmern (Fig. 18). Durch Beobachtung des Herzens stellte ich fest, dass ebensowohl bei der grossen wie bei der kleinen Alternanssystole ein Teil des Kammermuskels untätig bleiben kann (Fig. 20). Es zeigte sich, dass viele aufeinanderfolgende Kammersystolen Kontraktionen mit teilweiser Asystolie sein können (Fig. 22 und Fig. 66).

b. *Missbildete Systolen.* Im zweiten Stadium waren oft missbildete Systolen vorhanden. Wenn die Kammer in einem Alternans pulsierte, konnten nach einer missbildeten Systole normale Kontraktionen vorkommen (Fig. 24); auch konnte nach einer missbildeten Systole der halbierte Kammerrhythmus entstehen (Fig. 25 und Fig. 34); sowohl dieser Übergang von Kammeralternans nach normalen Kammersystolen wie auch der Übergang von Alternans nach dem halbierten Kammerrhythmus war eine Folge der verlängerten Kammerpause, die gewöhnlich der missbildeten Kammersystole folgte.

c. *Abortivsystolen.* Ein Kammeralternans, von dem die kleine Alternanssystole eine Kontraktion mit teilweiser Asystolie war, konnte allmählich in den halbierten Kammerrhythmus mit Abortivsystolen übergehen, wenn bei den aufeinanderfolgenden kleinen Alternanssystolen ein immer grösserer Teil des Kammermuskels untätig blieb, sodass schliesslich bei jedem zweiten periodischen Impuls nur ein kleiner Teil der Kammerbasis kontrahierte (Fig. 27 und Fig. 65). Wenn der halbierte Kammerrhythmus mit Abortivsystolen vorhanden war, konnte ich einen künstlichen 3-1-Rhythmus der Kammer unterhalten, falls ich am Ende der Diastole der Abortivsystole die Kammerbasis durch einen Induktionsschlag reizte (Fig. 29).

d. *Bigeminie.* Drei Formen von Bigeminie kamen vor:

1. Beide Bigeminussystolen waren normale Kammerkontraktionen (Fig. 31).
2. Die erste Bigeminussystole war eine normale Kammerkontraktion; die zweite Bigeminussystole war eine Kontraktion mit teilweiser Asystolie (Fig. 21 und Fig. 32).
3. Die erste Bigeminussystole war eine normale Kammerkontraktion; die zweite Bigeminussystole dagegen eine missbildete Kammersystole (Fig. 26).

e. *Der halbierte Kammerrhythmus.* Der halbierte Kammerrhythmus entstand auf 3 Weisen aus dem normalen Rhythmus:

1. Plötzlich (Fig. 55).
2. Allmählich; als Zwischenstadium kam Kammeralternans vor (Fig. 34 und Fig. 55).
3. Allmählich; als Zwischenstadium kam Gruppenbildung durch Systolenausfall vor (Fig. 56).

Ich konnte den halbierten Rhythmus in den normalen Rhythmus überführen, wenn ich am Ende der Kammerpause die Kammerbasis durch einen Induktionsschlag reizte (Fig. 39), oder wenn ich am Ende der Diastole die Kammerbasis durch einen Induktionsschlag reizte (Fig. 40). Wenn ich eine verlängerte Kammerpause herbeiführte, konnte ich den normalen Rhythmus in den halbierten Kammerrhythmus überführen (Fig. 41).

3. *Drittes Stadium.*

In diesem Stadium kamen die LUCIANISCHEN Perioden vor. Während einer LUCIANISCHEN Periode waren oft missbildete

Kammersystolen vorhanden (Fig. 49 und Fig. 50). Bei einem Experimente bestand totaler Block: In diesem Falle entstanden die LUCIANISCHEN Perioden der Vorhöfe und die LUCIANISCHEN Perioden der Kammer unabhängig von einander (Fig. 52).

Bisweilen ging nach Injektion von Adonis I die Vergiftung zurück; die Vergiftungsstadien wurden in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen (Fig. 55).

Die Kurven von den Figuren 15, 16 und 30 zeigen, dass der Kammermuskel sich während einer verlängerten Kammerpause in hohem Masse wiederherstellen kann.

II. DAS VERGIFTUNGSBILD DER VORHÖFE.

1. *Erstes Stadium.*

In diesem Stadium sank die Schlagfrequenz der Vorhöfe.

2. *Zweites Stadium.*

In diesem Stadium kamen vor: Alternans der Vorhöfe (Fig. 42), Bigeminie (Fig. 46 und Fig. 47) und Halbierung des Vorhofsrythmus. Die Halbierung des Vorhofsrythmus entstand auf 2 Weisen:

- a. Plötzlich (Fig. 43).
- b. Allmählich; als Zwischenstadium kam Gruppenbildung durch Systolenausfall vor (Fig. 44).

Spontane Wechsel zwischen dem normalen und dem halbierten Rhythmus der Vorhöfe wurden beschrieben (Fig. 45).

Wenn ich Ringersche Lösung auf die Vorhöfe spritzte, konnte ich Bigeminie in den normalen Rhythmus überführen (Fig. 47); auf dieselbe Weise konnte ich den A.-V.-Rhythmus in den normalen Rhythmus überführen (Fig. 48).

3. *Drittes Stadium.*

In diesem Stadium kamen die LUCIANISCHEN Perioden vor (Fig. 51 und Fig. 69). Während einer LUCIANISCHEN Periode konnte der normale Rhythmus in den A.-V.-Rhythmus übergehen (Fig. 70).

In meinen Experimenten mit isolierten Froschherzen zeigte sich, dass Adonis I (Fig. 55, Fig. 56 und Fig. 57) und Adonis II (Fig. 58, Fig. 59, Fig. 60 und Fig. 61) leicht auswaschbar sind: nach spülen mit Ringerscher Lösung hat sich das Herz fast vollkommen wieder erholt.

Am Präparate von LAEWEN—TRENDELENBURG bewirkten Adonis I und Adovern eine schwache Vasokonstriktion von kurzer Dauer.

C. LITERATUUROVERZICHT.

1. ALDAY—REDONNET. Arch. de Cardiologia y Hematología. *11* (1950).
2. ALTMANN. Deutsche Med. Wochenschr. *10*, 445 (1884).
3. AMBODICUS. Materia medica oder Beschreibung der Arzneipflanzen p. 140 (1789).
4. AUBARÈDE. Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques et des indications de l'Adonis vernalis. Thèse doct. Méd. Montpellier. 1926.
5. ARNOLDI. Münch. Med. Wochenschr. *69*, 72 (1922).
6. BÉBOUX. Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique et des effets thérapeutiques de l'Adonis vernalis. Thèse Méd. Genève 1950.
7. BECHER. Wiener mediz. Blätter. *21* (1884).
8. BECHTEREW. Neurolog. Centralblatt. *13*, 858 (1894).
9. BIAU. l'Adonis vernalis dans le traitement des maladies du coeur. Thèse Méd. Lyon 1907.
10. BIGNON. Journal des Praticiens *34*, 524 (1920).
11. BILLIGHEIMER. Klin. Wochenschr. *16*, 724 (1929).
12. DE BOER. l'Action de la vératrine. Arch. Néerl. de Physiol. de l'homme et des anim. T I, 271 (1917).
13. l'Action de la digitale. Arch. Néerl. de Physiol. de l'homme et des anim. T I, 502 (1917).
14. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. p. 362 (1918 2e helft).
15. Arch. Néerl. Physiol. de l'homme et des anim. T III, 60 (1918).
16. Arch. Néerl. de Physiol. de l'homme et des anim. T III, 7 (1918).
17. l'Action de l'antiarine. Arch. Néerl. Physiol. de l'homme et des anim. T III, 90 (1918).
18. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *178*, 1 (1920).
19. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *192*, 183 (1921).
20. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *203*, 199 (1924).
21. Ergebnisse der inneren Mediz. u. Kinderheilk. *29*, 592 (1926).
22. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *220* (2), 220 (1928).
23. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. *83*, 1 (1952).
24. Zeitschr. f. Kreislaufforsch. H. *18*, 575 (1952).
25. Archiv. internat. de Pharmacod. et de Thérap. *46*, 52 (1953).
26. BOYER. Bull. gén. de Thérapeutique. *176*, 265 (1925).
27. BRETIN. l'Adonis vernalis L. et ses falsifications actuelles. Thèse Méd. et Pharm. Lyon 1922.
28. BUCHHEIM. Lehrbuch der Arzneimittellehre. p. 470 Leipzig 1855—1856.

29. BUBNOFF. St. Petersb. Med. Wochenschr. 4, 1 (1879).
50. „ St. Petersb. Med. Wochenschr. 4, 256 (1879).
51. „ Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 33, 262 (1885).
52. BUXBAUM. Enumeratio plantarum. p. 6 (1721).
53. BUYLLA. Archivos de Cardiol. y Hematol. 10, 465 (1929).
54. CERVELLO. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15, 235 (1882).
55. „ Gezetta chim. italiana. 84, 495 (1885).
56. CHEVALIER. Bull. gén. de thérapeutique. 165, 305 (1913).
57. CHAUSSET. Contribution à l'étude expérimentale et clinique des glycosides de l'Adonis vernalis. Thèse Méd. Lyon. 1928.
58. „ Concours Médical. 20, (1950).
59. CIBOT. Des médicaments cardiaques autre que la digitale et la caféine. Thèse Méd. Paris. 1904.
40. CITRON. Deutsche Mediz. Wochenschr. Jg. 47, 1285 (1921).
41. CUOGHI—CONSTANTINI. Atti. del R. Istituto veneto di scienze, lettere ed arti 71, 1160 (1911—'12).
42. CUSHNY. The action and uses in medicine of digitalis and its allies. p. 10 (1925).
43. DALE. Enumeratio plantarum. p. 175 (1721).
44. DODONAEUS. Herbarius oft Cruydt-Boeck van Rembertus Dodonaeus. p. 416 en 714 (1618) Leyden.
45. DURAND. Essai sur l'action comparée des médicaments cardiaques. Thèse Méd. Paris 1885.
46. „ Bull. gén. de Thérap. 110, 65 (1886).
47. EDENS. Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. p. 258 (1929).
48. FAGUET. Action sur le coeur des glycosides de l'Adonis vernalis. Thèse Méd. Paris 1928.
49. FISCHER. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 26, 655 (1895).
50. FLECKSEDER. Wiener Med. Wochenschr. 15, 495 (1931).
51. FONTENAILLE. Etude pharmacodynamique de l'adonidose (glucoside soluble de l'Adonis vernalis). Thèse Méd. et Pharm. Lyon. 1929.
52. FRANK. Flora francica aucta oder Vollst. Kräuterlexicon etc. von G. Frank von Frankenau. p. 26 (1766).
53. FROMMHERZ. Münch. Mediz. Wochenschr. 19, 818 (1928).
54. FUECKELMANN. Beiträge zur Kenntniss der Bestandtheile und Wirkungen des Adonis vernalis. Diss. Rostock. 1911.
55. GEIGER. Handbuch d. Pharmacie. II, 1418 (1840).
56. VAN GINKEL. Groepvorming bij het hart van koudbloedigen. Med. Diss. Utrecht. 1950.
57. GIRAUD—COSTA. Marseille médical. 4, 187 (1950).
58. GLEDITSCH. Vollst. theor.-pract. Geschichte aller etc. nützl.befund. Pflanzen. 1, 4 (1777).
59. GUIRLET. Etude physiologique et thérapeutique de l'Adonis vernalis et de son principe glucoside l'adonidine. Thèse Méd. Nancy 1888.
60. GÜNTHER. Archives italiennes de Biologie 1882.
61. HARE. The therap. gazette. 10, 217 (1886).
62. HARVIER en SCHEDROVITZKY. Bull. gén. de Thérap. 177, 241 (1926).

65. HATCHER en HAAG. *Journ. of Pharmacol. and exp. Therap.* 47 (2), 217 (1955).
64. HAUPTSTEIN. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 126, 121 (1927).
65. HENNETON. *L'Adonis vernalis dans l'asystolie et dans les néphrites*. Thèse Méd. Lille 1909.
66. HENRIJEAN et HONORÉ. *Mém. cour. acad. roy. méd. Belgique*. 20 (1909).
67. HERTZ. *Klin. Wochenschr.* 2, 94 (1929).
68. HEYL, HART, SCHMIDT. *Journ. of Americ. chem. Soc.* 40, 456 (1918).
69. HIPPE. *Therapie der Gegenwart*. H. 7, 235 (1928).
70. HUCHARD. *Bull. et Mém. Soc. Thérap.* 2^e sér. 12, 219 (1885).
71. VAN ITALLIE en BIJLSMA. *Toxicologie en Gerechtelijke Scheikunde*. II, 505 (1950).
72. JACOBS en HOFFMANN. *Journ. of Biol. Chemistry*. 67, 555 (1926).
73. JAGIC en KLIMA. *Mediz. Klinik* No. 46, 1773 (1929).
74. JANSEN en KOOPMANN. *Mediz. Klinik*. No. 16, 627 (1928).
75. JUNG en FONTENAILLE. *Compt. Rend. des Séances de la Soc. de Biol.* 98, 1358 (1928).
76. JUKOVSKI. *Ueber die Therapie der Herzkrankheiten mit Glukosiden der Adonis vernalis*. Med. Diss. Sofia 1950.
77. KISCH. *Der Herzalternans*. Dresden en Leipzig. Steinkopf 1932.
78. KOBERT. *Lehrbuch der Pharmakotherapie*. p. 546 (1908).
79. KREBEL. *Geciteerd naar BUBNOFF*. Zie 31.
80. KREHL. *Die Erkrankungen des Herzmuskels und die nervösen Herzkrankheiten*. Wien/Leipzig 3^e Aufl. p. 264.
81. KROMER. *Arch. d. Pharmacie*. 234, 452 (1896).
82. LAEWEN. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 51, 415 (1904).
83. LANG. *Wiener Med. Wochenschr.* No. 42, 1529 (1928).
84. LASALLE. *C. R. Soc. Biol. Paris*. 97 (1927).
85. LEMOINE. *Gazette des Praticiens*. 19, 1 (1912).
86. LESAGE. *C. R. de Soc. Biolog. Paris*. 8^e sér. 1, 479 (1884).
87. LEWIS. *Mellon Lecture University of Pittsburgh. School of Med.* 1922. p. 14.
88. LIEBREICH. *Compendium der Arzneiverordnung*. (1902).
89. LINDEMANN. *Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynaekol.* 88, 229 (1951).
90. VAN DER LINDEN. *Ann. Soc. roy. des sciences méd. et nat. de Bruxelles*. 10, 1 (1901).
91. VAN LINDEN VAN DEN HEUEVELL. *Klinische en physiologische waarnemingen omtrent Adonis vernalis en adonidine*. Med. Diss. Leyden 1885.
92. LINDEROS. *Liebigs Annalen der Chemie*. 182, 565 (1876).
93. LIPOWSKI. *Moderne Pharmakotherapie*. p. 56 (1950).
94. LÖHR. *Münch. Med. Wochenschr.* 19, 816 (1928).
95. „ *Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Kreislaufforsch.* 4, 66 (1951).

96. LOSEKE. *Materia medica oder Abhandl. von den auserles. Arzneimitteln etc.* p. 150 (1800).
97. LÜRMANN en LAUER. *Klin. Wochenschr.* p. 179 (1932) I.
98. LUTEMBACHER. *Bulletin Méd.* No. 11, 285 (1928).
99. LUTEMBACHER, MERCIER' en MERCIER. *Revue de pharmacol. et de thérap. exp.* 1, 87 (1927).
100. MALY. *Fortschr. der Therapie.* H. 24, 795 (1928).
101. MAYET. *Gazette des Hôpitaux.* 95, 1544 (1922).
102. MATHIOLUS zie GEIGER. *Handbuch der Pharmacie.* II, 1418 (1840).
103. MERCIER, L. J. *Bull. Gén. de Thérapeutique.* 168, 155 (1914).
104. MERCIER, L. J. en MERCIER, F. *Revue de pharmacol. et de thérap. exp.* 1, 1 (1927).
105. MERCK. *Chem. Centralbl.* 1, 544 (1895).
106. MEYER en GOTTLIEB. *Experimentelle Pharmakologie.* 8e Aufl. 1955, p. 562 en 578.
107. MORDAGNE. *Etude sur l'Adonis vernalis.* Thèse Pharmacie Paris. 1885.
108. MÜLLER—CUNTZ. *Ther. d. Gegenwart.* No. 1 (1922).
109. MUSKENS. *Verslag vergadering Kon. Acad. Wetensch. Afdeling Wis- en Natuurkunde.* Amsterdam 26 April 1907. p. 905.
110. MUTTERER. *Die Therapie der Gegenwart.* 45, 476 (1904).
111. *Nederl. Pharmacopee* 1926.
112. v. NOORDEN. *Münch. Mediz. Wochenschr.* 69, 745 (1922).
113. NOSS. *Moskauer med. Zeit.* 11 en 12 Maart 1860 (Russisch).
114. NOYONS. *Demonstratie op de 7e Physiologenvergadering* op 25 Dec. 1921 te Amsterdam.
115. OESTERLEN. *Handbuch der Heilmittellehre.* p. 425 (1861).
116. OLIVER. *The Lancet.* p. 1012 (1888) II.
117. ORLOW. *Pharm. Zeitschr. f. Russland.* p. 771 (1894).
118. PALLAS. *Voyages etc.* II p. 127, III p. 26.
119. PEL. *De ziekten van hart en bloedvaten.* p. 278 (1923). Bohn, Haarlem.
120. PFAFF. *Syst. d. Materia medica nach chem. Princip.* Bd. III p. 257. Leipzig (1814).
121. VON PINTÉR—KOVATS. *Monatschr. Ungarischer Mediziner.* H. 10, 596 (1929).
122. PODWISSOTZKY. *Archiv. der Pharmacie.* p. 141 (1884).
123. POUCHET. *La pratique méd. franç.* No. 10 bis, 589 (1928).
124. QUÉNÉE. *Concours médical.* No. 50, 5515 (1928).
125. RASETTI. *C. R. Soc. Biol.* 8e sér. 1, 481 (1884).
126. RICHTER. *Geciteerd naar BUBNOFF,* zie 51.
127. ROCH. *Le semaine médicale.* 31, 541 (1911).
128. ROCH en CRAMER. *De la nullité des effets thérapeutiques de l'Adonis vernalis et du Convallaria maialis.* Transactions of the internat. congress of medicine. Londen (1913) 5e section (Thérapie), 2e deel p. 259.

129. SASSARD. Essai sur les propriétés et les modes d'application de l'Adonis vernalis. Thèse Méd. Lyon. 1930.
150. „ Bulletin Médic. 20 Febr. (1931).
151. „ Concours médic. No. 35 (1931).
152. SAZACE. Bulletin médic. No. 24, 420 (1930).
153. SCHAFFT. Mediz. Klinik. No. 49, 1715 (1932).
154. SCHMIDT. Americ. j. pharmacy. 92, 702 (1920).
155. SCHNIJDER. Schweiz. Med. Wochenschr. No. 20, 476 (1931).
156. SCHOEN. Fortschr. der Therapie. H. 15, 477 (1928).
157. SIEGMUND. Geciteerd naar BUBNOFF, zie 31.
158. SONAK. Die Mediz. Welt. No. 12, 415 (1931).
159. STERN. Merck: Bericht über das Jahr 1900. p. 52.
140. SWEDIAUER. Arzneimittellehre od. kritische Uebers. der einf. Arzneimittel. Wien 1801/2, p. 128.
141. TAHARA. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 24, 2579 (1891).
142. TRAGUS. Geciteerd naar BUBNOFF, zie 31.
143. TRENDELENBURG. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 161 (1910).
144. VAQUEZ. Médicaments et médications cardiaques. p. 107 (1925).
145. WILMER. Die Wirkung der Arzneimittel und Gifte etc. Bd. I. A. B. München 1831.
146. WILSON. Med. News Philadelphia. 48, 8 (1886).
147. ZUNZ. Éléments de pharmacod. générale. p. 199 (1930).
148. VAN DER ZIJPP. Een experimenteel onderzoek over den invloed der werkzame bestanddeelen van het lelietje der dalen op het kikkerhart. Med. Diss. Groningen. 1931.
149. HOFFMANN. Pflüg. Archiv. f. d. ges. Physiol. 84, 130 (1901).
150. DE BOER. Arch. Néerl. de Physiol. de l'homme et des anim. T II. 311 (1918).

I N H O U D.

	pag.
A. LITERATUUROVERZICHT.	
1. Pharmacologie en Therapie	1
2. Chemie	18
B. EIGEN ONDERZOEKINGEN.	
I. <i>De werking der adonis-glucosiden op het kikkerhart</i> <i>in situ. Suspensiecurven</i>	22
Eerste vergiftigingsstadium van de kamer	24
Eerste vergiftigingsstadium van de boezems	34
Tweede vergiftigingsstadium van de kamer	34
Tweede vergiftigingsstadium van de boezems	56
Derde vergiftigingsstadium van de kamer	61
Derde vergiftigingsstadium van de boezems	62
II. <i>De werking der adonis-glucosiden op het geïsoleerde</i> <i>kikkerhart</i>	66
III. <i>De werking der adonis-glucosiden op het kikkerhart</i> <i>in situ. Onderzoek met den snaargalvanometer</i>	72
IV. <i>De werking der adonis-glucosiden op de bloedvaten</i> <i>van Rana esculenta</i>	81
V. <i>Samenvatting</i>	85
<i>Summary</i>	88
<i>Zusammenfassung</i>	91
C. LITERATUUR	94

STELLINGEN.

I.

Recente pharmacologische experimenten wijzen erop, dat het aanbeveling verdient, de sterkte van het infuus van Adonis vernalis, zooals voorgeschreven is in de vigerende Nederlandsche Pharmacopee, zoodanig te wijzigen, dat op 100 deelen colatuur meer deelen grondstof genomen moeten worden.

II.

De meening van CITRON, dat bij het kikkerhart adonigeen geen invloed heeft op de frequentie der hartslagen, is onjuist.

III.

De aanstaande apotheker dient pharmacologisch geschoold te worden.

IV.

GOLTZ kwam in 1869 bij zijn decerebratie-proeven met kikkers tot onjuiste conclusies.

V.

De trapeziumvorm der rompdermatomen kan niet volgens de theorie van SHERRINGTON verklaard worden.

VI.

Er bestaat veel reden aan het bestaan van mitogenetische stralen te twijfelen.

VII.

De meening van SZENT—GYÖRGYI, dat het bijniermerg een stof bevat, die werkzamer is dan adrenaline, is niet juist.

VIII.

Necrose in hersengezwellen wordt veroorzaakt door vaatthrombose; bloedingen in deze gezwellen zijn een gevolg van de necrose.

